FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1960 N° 405

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

PEIGNÉ FRANCIS

Ancien Interne des Hôpitaux de PARIS
Licencié es-Sciences

Né le 6 Juin 1927 à DOL de BRETAGNE (I & V)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES VIRILISMES PILAIRES

ESSAI D'INDIVIDUALISATION D'UN VIRILISME PILAIRE AVEC TROUBLES MENTAUX D'ORIGINE CENTRALE

PRESIDENT : Monsieur le Professeur J. DELAY

Roger VEZIN - 48, rue de la Santé - PARIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553814_0010

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1960 N°

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

PEIGNÉ FRANCIS

Ancien Interne des Hôpitaux de PARIS
Licencié es-Sciences

Nè le 6 Juin 1927 à DOL de BRETAGNE (I à V)

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES VIRILISMES PILAIRES

ESSAI D'INDIVIDUALISATION D'UN VIRILISME PILAIRE AVEC TROUBLES MENTAUX D'ORIGINE CENTRALE

PRESIDENT : Monsieur le Professeur J. DELAY

R.UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Roger VEZIN - 48, rue de la Santé - PARIS

18-1-60

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUBIN (A.), BENARD (H.), BROCQ (P.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), CHEVALLIER (P.), DEBRE (R.), DONZELOT (E.), GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HARVIER (P.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LAUBRY (C.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY RADOT, PETIT-DUTAILLIS, RICHET (C.), STROHL (A.), TANON (L.).

DOYEN . . . . . M. BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR . . . . . Jean VERNE

PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
" (Prof. à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie Pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
" " (Prof. à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
" " (Prof. à titre personnel)	BOURLIERE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Institut G. ROUSSY)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
(Beaujon	SICARD (A.)
(Cochin	QUENU (J.)
Cliniques chirurgicales (Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
(Saint-Antoine	GOSSET (J.)
(Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNE (R.)

Clinique de Chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (J.)
Clinique de Chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enf. Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Cl. Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales (Boucicaut	LENEGRE (J.)
(Broussais	SOULIE (P.)
(Cochin	JUSTIN-BESANCON (L.)
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
(Pitié	DREYFUS (G.)
(Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	de GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du [illegible] et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Cliniques obstétricales (Baudelocque)	LACOMME (M.)
(Foch (Suresnes)	MERGER (M.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enf. Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	SEZE (S. de)
Histologie	VERNE (J.)

Dermato-Syphiligraphie	MM.	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie		LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie		TUCHMANN-DUPLESSIS(H.)
		pr. sans che.
Hématologie		BILSKI-PASQUIER (G.)
		DAUSSET (J.)
Histologie		COUJARD (R.)Pr.s.ch.
		MAROIS (M.)
		RACADOT (J.)
Hydrologie		CORNET (A.)
Hygiène		BOYER (J.)Pr.s.ch.
	Mme	CORRE-HURST (L.)
Maladies infectieuses	MM.	BASTIN (R.)
		DUPONT (V.)
Médecine légale		DEROBERT (L.)
		Pr. s. ch.
		HADENGUE (A.)
		FOURNIER (E.)
		GUENIOT (M.)
Médecine du travail		ALBAHARY (C.)
Neurologie		LHERMITTE (F.)
Obstétrique		GRANJON (A.)
		HERVET (E.)
		LE LORIER (G.)
		MORIN (P.)
		MUSSET (R.)
		ROBEY (M.)
		TROYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie		BREGEAT (P.)
		SARAUX (H.)
Orthopédie		JUDET (R.)
		RAMADIER (J.)
Oto-rhino-laryngologie		DEBAIN (J.)
Parasitologie		BRUMPT (L.C.)P.s.ch.
		CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale		BARCAT (J.)
		BINET (J.P.)
		CAUCHOIX (J.)
		CHATELIN (C.L.)
		DUBOST (Ch.)
		DUBOST (Cl.)
		FAUREL (J.)
		FLABEAU (F.)
		GERMAIN (A.)
		LAURENCE (G.)
		agr. per.

Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	MA[illegible] (R.)
Hygiène et médecine préventive	JEANNON (P.)
Hygiène et médecine préventive (Prof. à titre pers.)	DEPARIS (M.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie	GAUDIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée)	MERKEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
" (Prof. à titre personnel)	LEVY (Melle J.)
Physiologie	BINET (L.)
" (Prof. à titre personnel)	BARGETON (D.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
" " (Prof. à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	LEGER (L.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES et MAITRES de CONFERENCES - AGREGES :

Anatomie	MM.	CABROL (C.)
		COUINAUD (C.)
		OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	Melle	GAUTHIER-VILLARD (P.)
		Pr. sans ch.
	MM.	BUSSER
		GOUYGOU (Ch.)
		ORCEL (L.)
		PAILLAS (J.)
Anesthésiologie		VOURC'H (G.)
Bactériologie		NEVOT (A.) Pr. s.ch.
		BARBIER (P.)
		CHRISTOL (D.)
		TOURNIER (P.)
Biochimie médicale		DESGREZ (P.)
		(Pr. sans ch.)
		POLONOSKI (J.) M.co
Biologie appliquée à l'Education Physique & aux Sports		PLAS (F.)
Cancérologie		DENOIX (P.)
		MATHE (G.)

Physique médicale	MM.	GOUDEROT (L.) M. Conf.
		Pr. sans ch.
		KELLERSHOHN
Pneumo phtisiologie		KREIS (B.)
Psychiatrie		PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile		DUCHE (D.)
Rhumatologie		DELBARRE (F.)
Stomatologie		CERNEA (P.)
	Mme A.	CHAPUT (M. Conf. Agr.)
		CRELLET (M.)
Thérapeutique	MM.	CHASSAGNE (P.)
		LAMOTTE (M.)
Urologie		QUENU (L.)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

(à titre permanent)

Anatomie	MM.	DEBEYRE
Clinique Chirurgicale		ABOULKER (P.)
		AMELINE (A.) Pr.s.ch.
		HUGUIER (J.)
		OLIVIER (C.)
		PADOVANI (P.)
		POILLEUX (F.)
		ROUX (M.)
		VERNE (J.M.)
Clinique médicale		BOUDIN (G.)
		CONTE (M.)
		DOMART (A.)
		PERRAULT (M.)
		RAMBERT (P.)
		THIEFFRY (S.)
		TURIAF (J.)
Clinique obstétricale		GRASSET (J.)
		LEPAGE (F.)
		MAYER (M.)
		RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique		DESVIGNES (P.)
		OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique		MADURO (R.)

Pathologie chirurgicale (suite)	MM. LORTAT-JACOB (J.L.
	LOYGUE (J.)
	MERCADIER
	PERROTIN (J.)
	ROBERT (H.)
	THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J.)
	HARTMANN (L.)
	LOEPER (J.)
	MAURICE (J.)
	RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.)
	BOUR (H.)
	BOUVIER (J.)
	BOUVRAIN (Y.)
	BRICAIRE (H.)
	BRISSAUD (H.)
	BROCARD (H.)
	BUGE (A.)
	CASTAIGNE (P.) M.Con
	CATINAT (J.)
	CONTAMIN (F.)
	COURY (C.)
	FREZAL (J.)
	HOUSSET (E.)
	LAROCHE (Cl.)
	LESOBRE (R.)
	MACREZ (C.)
	NICK (J.)
	PEQUIGNOT (H.) M.Con
	ROYER (P.)
	WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puérioulture	JOSEPH (R.)
	MANDE (R.)
	MOZZICONACCI (P.)
	POLONOVSKI (C.)
	ROSSIER (A.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.)
	LECHAT (P.)
Physiologie	PARROT (J.) Pr.s.ch.
	DEJOURS (P.)

inique pédiatrique et puériculture	MM.	LAPLANE (R.)
inique psychiatrique		BARUK (H.)
inique urologique		KUSS (R.)
decine légale		GAULTIER

IV.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

ctériologie	MM.	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
ochimie médicale		ETTORI (J.) Pr. à t. pers.
thologie chirurgicale		RUDLER (J.) Pr. s. ch.

crétaire Général de la Faculté	MM.	LENA (J.)
crétaires	Mme BEURLAND (H.), Melle CHAINTREUIL (G.) Melle HURE (A.)	
nservateur en Chef	Monsieur le Docteur HAHN (A.)	
nservateurs	Melles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.M.)	
ibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.) Melles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)	

r délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS,

A MES BEAUX-PARENTS,

A MA FEMME.

A NOTRE MAITRE

le Professeur J. D E L A Y

Professeur de Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale
à la Faculté de Médecine de PARIS ,

Membre de l'Académie Française,

Membre de l'Académie de Médecine,

Médecin des Hôpitaux de PARIS.

A NOTRE MAITRE

le Professeur L. de G E N N E S

Professeur de Clinique Médicale et Propédeutique

Membre de l'Académie de Médecine,

Médecin des Hôpitaux de PARIS

A Monsieur le Professeur Agrégé B R I C A I R E

Médecin des Hôpitaux de PARIS

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.

A NOS MAITRES dans les HOPITAUX :

Externat de RENNES :

Monsieur le Professeur GUIHENNEUC

Monsieur le Professeur LEROY

Externat de PARIS :

Monsieur le Professeur MONDOR

Monsieur le Professeur DELAY

Monsieur le Professeur CASTAIGNE

Externat en premier des Hôpitaux de PARIS :

Monsieur le Docteur SERINGE

Monsieur le Docteur LEREBOULLET

Monsieur le Professeur Agrégé MANDE

Monsieur le Professeur Agrégé BOUVIER

Internat des Hôpitaux de PARIS :

Monsieur le Professeur DEPARIS

Monsieur le Professeur L. MICHAUX

Monsieur le Professeur Th. ALAJOUANINE

Monsieur le Professeur P. CASTAIGNE

Monsieur le Professeur F. COSTE

Monsieur le Professeur L. de GENNES

Monsieur le Professeur J. DELAY

INTRODUCTION

Il nous a été donné d'observer, lors de notre séjour dans le Service du Professeur de GENNES, un certain nombre de ces "virilismes pilaires" Notre attention avait été attirée par notre Maître, le Professeur Agrégé BRICAIRE, sur la fréquence des troubles mentaux constatés chez ces malades : troubles mentaux, certes pour la plupart mineurs, mais qui semblaient tout de même dépasser le simple cadre des "soucis esthétiques", auquel on les rattache habituellement.

C'est de cette constatation qu'est née l'idée de cette thèse : confronter, dans le cas bien précis des "virilismes pilaires", troubles psychiques et troubles endocriniens; essayer d'en dégager les rapports. Ce n'est certes pas là un sujet neuf et l'endocrino-psychiâtrie a déjà suscité d'innombrables travaux. Il nous a semblé cependant intéressant, à propos d'un problème particulier, d'apporter notre contribution à ce vaste domaine.

Cette étude, nous avons pu la poursuivre dans le Service de notre Maître, le Professeur J. DELAY, à la Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale, où nous avons observé un certain nombre de cas de virilismes pilaires chez des malades mentaux.

Les examens biologiques limités, mais standardisés dans leur technique, ont été pratiqués dans les Laboratoires du Professeur de GENNES, à l'Hôpital Broussais. Nous tenons à remercier ici les Docteurs BAILIET et LAUDAT et leurs dévouées laborantines, pour l'aide efficace et compréhensive qu'ils nous ont apportée dans l'élaboration de cette thèse.

Le plan de la thèse comprend cinq parties.

PLAN

PREMIERE PARTIE

A trait au virilisme pilaire : état actuel de la question. Cette partie est divisée en 4 chapitres ; successivement :

1.- Rappel historique.

2.- Données expérimentales sur le développement du système pileux.

3.- Définitions et limites du terme "hirsutisme".

4.- Le virilisme pilaire proprement dit :

a.- Etude clinique.

b.- Etude biologique, comportant :
- un rappel physiologique sur la secrétion des androgènes,
- les applications cliniques au cas du virilisme pilaire.

c.- A la lumière de ces différentes données, les hypothèses pathogéniques qui peuvent être dégagées.

DEUXIEME PARTIE

Les troubles mentaux dans les "virilismes pilaires". Cette deuxième partie comporte elle-même 3 chapitres :

1.- Rappel historique général.

2.- Etude des troubles mentaux , selon les différents aspects des virilismes.

3.- Hypothèses pathogéniques soulevées par ces troubles mentaux.

TROISIEME PARTIE

Entièrement consacrée à nos observations, elle comporte :

a.- Un exposé technique et de la méthode d'observation adoptée.

b.- Les données des observations.

QUATRIEME PARTIE

A trait à l'interprétation des résultats. Elle comporte :

a.- un chapitre sur la façon d'envisager actuellement les corrélations endocrino-psychiatriques ;

b.- un essai d'interprétation des résultats de nos observations :
- sur le plan clinique
- sur le plan biologique.

c.- un essai d'individualisation d'un "virilisme pilaire" d'origine centrale, compte tenu des résultats thérapeutiques obtenus.

CINQUIEME PARTIE

Conclusions.

PREMIERE PARTIE

LE VIRILISME PILAIRE

ETAT ACTUEL DE LA QUESTION

A.- RAPPEL HISTORIQUE

L'existence, chez la femme, d'un hirsutisme a été longtemps considéré comme une curiosité. On retrouvera une iconographie importante de ces "femmes à barbe" dans l'ouvrage de LE DOUBLE et HOUSSAYE (90) : "Les velus", dans une série d'articles de BERILLON porus dans la revue de l'hypnotisme (1904) et dans un article de LAIGNEL-LAVASTINE (83) tiré de la revue "Aesculape" (1925).

Des "femmes à barbe" on en retrouve parmi les déesses et divinités créatrices des religions antiques, parmi les Saintes de l'hagiographie chrétienne (barbes défigurantes poussées pour protéger une vierge, telle chez Sainte Pauld d'Avila ou chez Sainte Wildgeforthe et qui sont, le plus souvent, des interprétations populaires de Christ habillé).

Elles sont également présentes dans l'art, comme dans les tableaux et dessins de RIBERA, de DEUTSH ; certaines "femmes à barbe" sont restées célèbres dans le passé. Plus près de nous, que l'on évoque seulement l'époque florissante des femmes à barbe professionnelles exploitant, sur les foires, leur anomalie.

Il est bien certain que si nous comprenions sous le terme d'hirsutisme tout excès de développement du système pilaux, le nombre des femmes "hirsutes" serait considérable.

D'après DANFORTH (41), en effet, 1/3 des femmes de race blanche présentent des anomalies pilaires ; mais surtout, il existe un facteur ethnique important : certaines races sont particulièrement affectées ; ainsi, les races latines et, plus généralement, les races du pourtour méditerranéen, notamment syrienne et libanaise, abondent en femmes "velues". Ce caractère ethnique de l'hyperpilosité peut être retrouvé très loin, jusque dans la préhistoire ; dans son livre

sur les hommes fossiles, M. BOULE écrivait, en 1923, : "L'hirsutisme atténué, physiologique qui existe dans certaines races contemporaines, existait à un degré plus marqué encore dans la race préhistorique de Cro-magnon, comme en témoignent les statuettes en ivoire de mammouth et les gravures en trait sur bois de renne de l'époque néolithique, recueillies à La Magdeleine et à Langerie-Basse. La femme de ce type était épaisse, adipeuse, velue, absolument comme nos hirsutes. Leur système pileux paraît avoir été bien fourni, sur certaines régions du corps, où il est aujourd'hui bien réduit. Cette race préhistorique a occupé toute la France méridionale, l'Espagne, l'Afrique du Nord, le Levant et a laissé ce type particulier qui correspond, selon APERT, à un tempérament hypercortico-surrénalien.

Sur d'autres continents, on retrouve ce caractère ethnique de l'hyperpilosité. Ainsi, aux Etats-Unis, BISSEL et WILLIAMS (20) le signalent chez les sujets d'origine juive ou syrienne. SCHWARTZ(122) indique comme particulièrement "velus" les habitants de l'ile Sakhaline.

On notera, par contre, que les sujets de race noire ont un système pileux très peu développé.

B.- DEVELOPPEMENT DU SYSTEME PILEUX

DONNEES EXPERIMENTALES et APPLICATIONS CLINIQUES

Les principales études sur le développement du système pileux sont dues à DANFORTH (41) qui a donné des pilosités, une classification unanimement reconnue.

1.- L'expérimentation chez l'animal a surtout été étudiée par BUTCHER et GARDNER (34) qui rapportent les faits suivants :

- des rats bien nourris et soumis à l'ablation des surrénales présentent une croissance pilaire précoce ;
- des rats sous-alimentés présentent une croissance pilaire diminuée, même quand le développement du squelette n'est pas affecté.

Chez ces animaux sous-alimentés, les surrénales s'hypertrophient et l'ablation de ces glandes hypertrophiées entraîne la croissance d'une nouvelle pilpsité dans les quarante heures qui suivent l'opération.

- l'administration d'oestrogènes retarde la croissance pilaire chez le rat, le cochon d'Inde, le chien. L'administration concomitante d'androgènes prévient cet effet chez le rat.
- l'ablation des gonades chez les oiseaux entraîne des modifications du plumage. L'ablation de l'hypophyse et de la thyroïde, exerçant également une influence sur le développement du système pilaire chez divers animaux.

Tous ces faits tendent à montrer le rôle majeur des diverses glandes endocrines sur le développement du système pileux.

2°- Ces données sont-elles applicables à l'homme ?

Il ne le semble pas et ceci tient principalement à ce que, chez l'homme, le développement pilaire peut être très différent en des régions contiguës du corps. Il faut considérer ici non plus l'ensemble du développement pilaire, mais le follicule pileux en particulier.

D'après DANFORTH, bien qu'un contrôle humoral du développement pilaire existe probablement chez l'homme, la production finale de chaque follicule est déterminée principalement par des facteurs constitutionnels inhérents à la cellule pileuse.

Ainsi, certains follicules resteront insensibles aux différences hormonales de l'homme et de la femme, d'autres seront profondément affectés.

De même, deux follicules morphologiquement identiques peuvent donner la même pilosité fine jusqu'à la puberté, pour diverger dans leur réponse par la suite (BISSEL et WILLIAMS) (20).

C'est sur ces bases que DANFORTH (41) établit sa classification en trois catégories :

1°- Une pilosité dite GENERALE du corps , ou lanugo, non influencée par des facteurs endocriniens.

.- Une pilosité dite AMBOSEXUELLE qui n'apparaît qu'à la puberté, représentée essentiellement par les poils axillaires et pubiens ; ces derniers forment chez la femme une toison triangulaire à base supérieure. Cette pilosité ambo-sexuelle est sous la dépendance d'une stimulation hormonale, mais apparemment équivalente chez l'homme et chez la femme.

.- Une pilosité dite SEXUELLE vraie, représentée par les poils du visage, moustache et barbe, les poils de la partie antérieure du thorax, de la partie terminale des épaules, de l'abdomen, où elle forme un losange à sommet ombilical.

Cette pilosité appartient normalement en propre à l'homme et ne se développe que plusieurs années après la puberté.

D autres classifications ont été proposées (GOLDZIEHER et KOSTER, REDLICH). Elles n'ont qu'un intérêt relatif. La dernière, celle de REDLICH, ne s'applique qu'à l'homme.

Des facteurs hormonaux, nous l'avons déjà vu, régissent le développement de ces diverses catégories de pilosité :

.- La pilosité ambo-sexuelle semble être, d'après ALBRIGHT, essentiellement d'origine cortico-surrénalienne, comme le montrent certaines constatations cliniques :

- par exemple : l'absence de poils ambo-sexuels chez les rares adolescents addisoniens qui, en dépit de leur insuffisance surrénalienne, deviennent pubères ;

- le développement d'une pilosité ambo-sexuelle chez les eunuchoïdes tant féminins que masculins, qui n'arrivent pas à la maturité sexuelle et restent impubères, à condition que le fonctionnement cortico-surrénalien ne soit pas altéré (ce qui est la règle dans les impubérismes d'origine gonadique alors que les impubérismes d'origine hypophysaire s'accompagnent souvent d'aplasie cortico-surrénalienne.

- enfin, la non modification des pilosités pubiennes et axillaires lors de la ménopause. Ce n'est que plus tard, lorsque s'ajoutera la sénescence cortico-surrénalienne à la sénescence ovarienne déjà réalisée, que ces pilosités s'atténueront.

Cette secrétion d'androgènes surrénaliens, comme d'ailleurs celle d'androgènes testiculaires, semble conditionnée pour ALBRIGHT (6) par la gonadotrophine B ou "Lutéinizing Hormon" ; l'entrée en action de cette hormone lors de la puberté aurait pour effet, même dans l'eunuchoïdisme d'origine génitale, d'exciter les cellules réticulées du cortex surrénal, génératrices des androgènes surrénaliens.

En fait, les constatations faites chez les sujets soumis à l'A.C.T.H., les études récentes de PRUNTY (113), notamment, semblent infirmer cette hypothèse. Nous y reviendrons.

b.- Pour le développement de la pilosité générale du corps, DANFORTH considérait comme nul le rôle des facteurs endocriniens.

Cette opinion ne peut plus être soutenue depuis qu'on utilise des doses importantes d'hormones mâles, par exemple, chez certaines femmes atteintes de métastases osseuses d'un cancer du sein.

Une poussée exubérante de poils généreux du corps (d'ailleurs accompagnée d'une poussée de poils masculins) est alors souvent notée.

c.- Quant au développement des poils sexuels, il est déterminé chez l'homme par les androgènes testiculaires, ce que laisse bien supposer l'absence de barbe chez les eunuques ou dans les hypopituitarismes, alors que les addisoniens ne perdent pas leur barbe. L'apparition de poils sexuels vrais chez la femme est pathologique.

Si nous reprenons l'ensemble des faits que nous venons de passer en revue, nous pouvons dire, avec BISSEL, WILLIAMS (20) et CALLAWAY (34) que trois facteurs interviennent dans le développement de la pilosité.

1.- Un facteur CONSTITUTIONNEL, qui représente la capacité de chaque follicule pileux pris individuellement à répondre à un stimulus endocrinien;

2.- Un facteur HUMORAL qui représente les divers éléments hormonaux s'ajoutant au stimulus endocrinien, pour la production pilaire au niveau des follicules sensibles par nature à leur action.

3.- Des facteurs LOCAUX, tels que circulation sanguine, innervation, nutrition du follicule, qui interviennent surtout dans le développement de la pilosité générale.

En fait, beaucoup d'obscurités planent encore sur le développement de la pilosité, notamment en ce qui concerne son contrôle.

Avant de parler d'hirsutisme, il est bon de ne pas oublier que la quantité et la qualité des poils varient, à l'état physiologique dans des limites assez élastiques. D'autre part, il faut tenir compte de la carnation de la peau (les brunes sont, habituellement, plus pileuses que les blondes) , de l'âge : il est assez banal de voir apparaître une discrète hyperpilosité après la ménopause ; du caractère ethnique et familial qui,expliquent nombre d'hyperpilosités discrètes.

Ces précautions prises, que désigne-t-on sous le terme d'hirsutisme ?

Le terme d'hirsutisme a été utilisé par APERT (9) en 1910 pour désigner un syndrome anatomo-clinique groupant :

a.- Un virilisme pilaire ;

b.- Une adiposité et des troubles du développement carporel ;

c.- Des troubles génitaux ;

d.- Une évolution maligne avec phase d'hypersthénie puis d'asthénie terminale.

Le substratum anatomique de ce syndrome est caractérisé par des lésions hyperplasiques ou néoplasiques de la surrénale. GALLAIS (57) dans sa thèse 1912 identifie hirsutisme et virilisme surrénal.

Actuellement, le terme d'hirsutisme est employé dans un sens beaucoup plus restreint, mais sa signification diffère selon les auteurs :

1.- Pour la plupart des auteurs français, avec AUDIT (12) et Gilbert DREYFUS (53), l'hirsutisme désigne un excès absolu de poils sans préjuger de leur topographie :

- la présence de poils masculins réalise la pilosité androïde ;
- la présence simultanée d'hirsutisme et de pilosité androïde réalise le virilisme pilaire.

2.- ALBEAUX-FERNET (5) donne de l'hirsutisme une autre définition. Pour cet auteur, l'hirsutisme est une pilosité de topographie normale pour le sexe du sujet, mais pathologique par son abondance ou sa qualité.

- la pilosité à topographie sexuelle mâle constitue l'hypertrichose. Si l'hypertrichose apparaît isolée avec conservation de la morphologie féminine, il s'agit d'une hypertrichose simple. Si l'hypertrichose apparaît chez une femme dont la morphologie est masculine, et dans ce cas on peut affirmer qu'il y a toujours une exagération de la pilosité féminine en quantité et en qualité, ce groupement porte le nom de virilisme pilaire.

3.- Pour les auteurs américains, l'hirsutisme est défini comme un développement excessif du système pileux : ce n'est qu'un symptôme qui peut se rencontrer dans nombre d'affections organiques à base endocrinienne. Il peut, toutefois, exister isolément, constituant l'hirsutisme idiopathique.

4.- Pour PLATE : on dit qu'il y a hypertrichose lorsque le développement exagéré du système pileux se manifeste en des régions du corps normalement plus ou moins pileuses. Lorsqu'il survient à des endroits où d'ordinaire, il n'y a pas de poils, on parle d'hirsutisme.

Dans ce cas l'on constate, chez la femme, une croissance pilaire localisée au visage, à la poitrine, au ventre, dans le dos, à l'intérieur des cuisses ; le système pileux qui normalement se limite sur le pubis à une ligne horizontale se développe en forme de triangle allant jusqu'au nombril, ou même le dépassant.

On peut considérer cette croissance pilaire comme un début de virilisme, précédent souvent d'autres symptômes de masculinisation.

Il nous a semblé que cette définition de PLATE avait le mérite de la clarté :

- elle fait de l'hypertrichose un simple développement exagéré du système pileux, normal dans sa topographie ;
- elle fait de l'hirsutisme un symptôme comportant une signification de virilisation.

C'est ce symptôme et sa signification que nous englobons sous le terme de "virilisme pilaire" qui se trouve ainsi pratiquement synonyme d'hirsutisme.

D.- LE VIRILISME PILAIRE

I.- ETUDE CLINIQUE

Nous commencerons par décrire le virilisme pilaire tel qu'il s'observe dans sa forme la plus typique.

C'est à la lèvre supérieure que les poils apparaissent tout d'abord ; ils ombrent ensuite le menton et la partie inférieure des joues ; en même temps, des modifications se produisent du côté du ventre : la toison pubienne perd sa forme triangulaire, s'étend le long de la ligne blanche et pousse vers l'ombilic une pointe plus ou moins allongée.

Dans des cas plus typiques encore, les membres ne sont pas épargnés, les avant-bras, les mollets, la face postéro-externe des bras et des cuisses sont envahis à leur tour ; la poitrine entre les

seins se décore d'une touffe abondante de poils, les mamelons sont cernés de toutes parts, le dos lui-même n'est pas épargné et la pilosité gagne le sillon inter-fessier et la région péri-anale.

A vrai dire, un tableau de virilisme pilaire aussi complet se rencontre rarement ; les localisations les plus fréquentes, les plus frappantes aussi sont certainement celles de la face. C'est sans doute pourquoi le terme de "femmes à barbe" a été retenu par plusieurs auteurs, mais il est bien rare qu'à ces localisations ne viennent pas s'ajouter d'autres moins apparentes, au niveau de quelqu'une des régions mentionnées.

La longueur, la densité, la grosseur, la couleur de ces poils, sont extrêmement variables. Tantôt, il s'agit d'un fin duvet clair, doux et souple, tel qu'il apparaît chez l'homme à l'époque de l'adolescence, tantôt, au contraire, ce sont de longs poils noirs, raides et grossiers, rappelant ceux des animaux. Entre ces deux extrêmes, tous les degrés peuvent s'observer.

Cette description empruntée à KOECHLIN (80) nous semble bien décrire le virilisme envisagé sous l'angle d'un développement anormal du système pileux.

LES SIGNES ASSOCIES :

Un tel tableau est rarement isolé, il s'accompagne en règle d'autres signes de virilisation qu'il faut rechercher systématiquement, mais qui peuvent se rencontrer à des degrés fort variables :

a.- En étudiant le morphogramme dont on sait qu'il comporte 5 mesures selon DECOURT :

- la taille,
- la hauteur du bord supérieur du grand trochanter par rapport au sol,
- le diamètre bi-acromial,
- le diamètre bi-trochantérien,
- le périmètre thoracique sous-mammaire au repos.

L'ensemble de ces mesures donne un morphogramme qui se caractérise chez la femme :

par :

= l'étroitesse des épaules
= la faiblesse du périmètre thoracique,
= la valeur élevée du diamètre bi-trochantérien.

b.- On étudiera également :

. la répartition du pannicule adipeux,
. l'état de la peau à la recherche d'acné, d'une peau épaisse et grasse avec comédons ;

c.- On notera des modifications éventuelles du larynx et des cordes vocales, donnant à la voix un timbre grave ;

d.- Une chute éventuelle des cheveux en golfes ;

e.- Un développement exagéré de la musculature, notamment au niveau des bras, du dos et des jambes.

Mais l'attention sera surtout attirée par 3 ordres de symptômes :

1.- Des modifications des organes génitaux externes :

. hypertrophie du clitoris et des grandes lèvres qui peuvent prendre un aspect scrotal ;

. tendance à l'atrophie des glandes mammaires, avec seins peu développés, aréoles petites et peu pigmentées.

2.- Des troubles menstruels dont on précisera s'il s'agit d'aménorrhée, de dysménorrhée, d'oligoménorrhée ou de spanioménorrhée.

3.- Des modifications psychiques et troubles de la libido.

Nous y reviendrons.

EN PRATIQUE : le virilisme piloire se présente au clinicien essentiellement sous deux aspects :

a.- Tantôt, il s'intègre dans un tableau complexe de manifestations endocriniennes. Le virilisme piloire se trouve fondu dans l'ensemble, il n'apparaît que comme un symptôme accessoire d'une maladie endocrinienne donnée.

b.- Tantôt, il apparaît cliniquement isolé ou tout au moins au premier plan de la symptomatologie, associé seulement à des perturbations endocriniennes. On retrouve alors rarement une étiologie endocrinienne précise.

On parle de virilisme pilaire essentiel ou constitutionnel ou encore biotypologique.

LES PRINCIPALES ETIOLOGIES

Nous ne ferons que les passer en revue :

a.- Origine cortico-surrénalienne .

Il peut s'agir :

- d'un syndrome de Cushing par tumeur ou hyperplasie. Les troubles métaboliques sont alors au premier plan du tableau clinique ;
- au contraire, en cas de syndrome adréno-génital, les signes de virilisme sont en règle au premier plan, l'hirsutisme n'est que l'un d'entre eux.

b.- Si c'est l'ovaire qui est en cause :

Il faut penser en premier :

- à une tumeur masculinisante de l'ovaire :
  - = arrhénoblastome, où l'hirsutisme peut être particulièrement marqué. La plupart des auteurs y voient une tumeur des cellules interstitielles;
  - = tumeur masculinisante constituée à partir d'éléments surrénaliens inclus dans l'ovaire;
  - = tumeur des cellules du hile de l'ovaire.

Mais il peut s'agir aussi :

- d'un syndrome de STEIN-LEWENTHAL où à l'hirsutisme s'associent l'aménorrhée, la stérilité, un certain degré d'obésité et des ovaires polykystiques ; la lésion anatomique étant représentée par une hypertrophie et une lutéinisation de la thèque interne et parfois de la thèque externe.

c.- En dehors de ces cas, à vrai dire les plus fréquents, d'autres étiologies plus rares peuvent se rencontrer :

1.- Acromégalie (SOULIE, de VERICOURT (130) où un certain degré de virilisme pilaire, d'ailleurs discret, est fréquent ;

2.- Goître avec hyperthyroïdie (LEDERER (89). Le virilisme pilaire y a été décrit dans quelques cas ;

3.- Lésions du système nerveux central comme dans le cas de BENARD où un syndrome de CUSHING disparut après l'ablation d'un méningiome bloquant le canal rachidien à la hauteur de C2.

4.- Séquelles de traumatisme crânien comme dans le cas de TARNOW (131) ;

5.- Hyperostose frontale interne. On sait, en effet, que l'hirsutisme constitue un signe classique bien qu'inconstant du syndrome de Morgagni-Stewart-Morel ;

6.- Certaines affections, plus rares, telles un pinéalome, un thymome ;

7.- Enfin, dans certains cas de méningite tuberculeuse, où le rôle de la thérapeutique antibiotique est d'ailleurs discuté, (CETRANGOLO - 36) ; FONO - 50).

d.- Des hirsutismes transitoires peuvent enfin se rencontrer BISSEL - 21).

. au cours de la grossesse ;

. au cours de certains traitements, notamment par les hormones mâles, la Progestérone, le Di-Hydan ;

. Dans les brûlures étendues.

Quand aucune de ces étiologies ne peut être relevée avec certitude :

= le virilisme pilaire est dit ESSENTIEL ou IDIOPATHIQUE.

Nous nous y arrêterons.

LE VIRILISME PILAIRE ESSENTIEL ou IDIOPATHIQUE .

Il est encore désigné dans la littérature sous d'autres appellations :

Ainsi, BISSEL (20) désigne sous le terme "d'hirsutisme idiopathique" les cas dans lesquels le facteur chronologique primaire causant l'hirsutisme n'est pas clairement démontrable.

DECOURT (43), qui parle de "virilisme biotypologique" le définit ainsi :

"en dehors de toute lésion organique, sans grosses perturbations endocriniennes, assez souvent familial."

Il en donne l'excellente description suivante :

= il s'agit de jeunes filles ou jeunes femmes dont la morphologie génitale traduite par le morphogramme est plus proche du type viril que du type féminin (diamètre bi-huméral et périmètre thoracique excessifs, diamètre bi-trochantérien insuffisant) . Les glandes mammaires sont très peu développées. Il existe un degré plus ou moins net d'hypertrichose, surtout dans la région pubienne et au niveau des membres inférieurs rappelant la pilosité d'un adolescent de 16 à 17 ans. Les organes génitaux externes sont bien constitués et les règles sont souvent normales. Tout au plus, note-t-on parfois une légère hypertrophie du clitoris et des grandes lèvres. Certaines de ces malades sont des onanistes ou des homosexuelles ; mariées, elles sont souvent frigides ou se comportent comme des clitoridiennes. En dehors de toute réalisation proprement érotique, elles présentent souvent des manifestations névrotiques, troubles caractériels, difficultés de l'adaptation familiale et sociale, réactions anxieuses, que l'analyse permet de rattacher à des anomalies instinctives.

A côté de ce tableau, DECOURT isole un virilisme encore plus fruste, avec hypertrichose isolée sans anomalies du morphogramme, sans troubles des règles, sans excès d'androgènes, sans troubles caractériels, en fait souvent familial . Il arrive que l'hypertrichose s'annonce dès l'enfance sur les bras et les jambes bien avant la puberté.

A peu de nuances près, nous retrouvons cette même description chez les différents auteurs consultés. Nous y ajouterons les quelques détails suivants :

1.- Il s'agit de femmes jeunes, qui viennent consulter le plus souvent pour leur "virilisme". Celui-ci est apparu soit aussitôt, soit quelques années après la puberté (de un à cinq ans d'après GILBERT-DREYFUS) (61) , 3 à 4 ans après les premières règles (BRICAIRE et DEPRAT)

2.- Le degré d'hirsutisme est variable. FERRIMANN (49), dans une étude qui porte sur 584 sujets classe ceux-ci selon leur degré d'hirsutisme :

= le chiffre 0 correspondant au sujet non hirsute
= le chiffre 4 correspondant à un hirsutisme majeur .

Mais on ne saurait trop insister sur le fait que l'intensité et la distribution de l'excès de pilosité ne sont nullement parallèles aux perturbations endocriniennes. A l'inverse, des malades présentant un syndrome de virilisation majeur peuvent n'avoir qu'un hirsutisme à peine marqué.

3.- A l'hirsutisme peuvent s'associer :

a.- Des troubles des règles : mais ils sont inconstants et variables :

- de nombreux auteurs relèvent des manifestations d'hyperfolliculinie (LANGERON) (84) avec cycle court, règles abondantes et signes biologiques d'hyperfolliculinie ;
- d'autres, comme FERRIMANN (49) établissent une corrélation significative entre l'hirsutisme et l'oligoménorrhée. Ainsi, sur 53 femmes hirsutes, l'auteur relève 10 cas d'oligoménorrhée, alors que chez 296 non hirsutes, il n'en note que 13.
- BISSEL (20) dans sa statistique, relève qu'un tiers de ses femmes hirsutes ont des cycles prolongés ;
- GILBERT-DREYFUS (61), sur ses 25 cas, ne note aucune aménorrhée, ni même spanioménorrhée.

La variabilité de ces résultats tient peut-être à une diversité de catégorisation des malades suivant les auteurs, les uns se limitant au virilisme pilaire "essentiel", d'autres y englobant certaines étiologies.

Pour CALLAWAY (34) un hirsutisme qui s'accompagne d'un cycle ovulatoire normal ne relève pas d'une maladie endocrinienne.

b.- L'obésité est fréquemment rencontrée dans les cas décrits comme hirsutisme essentiel.

Le développement graisseux se fait surtout à la face, au cou, à la partie supérieure du corps, respectant relativement les hanches, et les membres (DECOURT -43).

En fait, souvent il s'agit d'une obésité diffuse et, en règle, du moins pour BISSEL (20) , postérieure à l'hirsutisme, souvent par boulimie.

PRUNTY (114), sur un groupe de 49 malades, relève 50 % d'obésités qu'il ne considère pas comme un signe distinctif.

ALBEAUX-FERNET (5) le retrouve seulement chez 4 de ses 20 malades et pense que des facteurs familiaux ou une suralimentation sont à l'origine de cette obésité.

c.- Les troubles psychiques sont de notre point de vue particulièrement fréquents. Nous avons vu DECOURT les évoquer dans sa description. Nous y reviendrons longuement.

Auparavant, nous allons étudier le substratum biologique des virilismes, notamment du virilisme pilaire essentiel et nous verrons, à propos de ces données, les principales hypothèses pathogéniques envisagées, concernant cette fâcheuse anomalie.

II.- ETUDE BIOLOGIQUE DU VIRILISME PILAIRE

Avant d'entreprendre cette étude, un bref rappel de physiologie cortico-surrénalienne nous paraît indispensable.

La biosynthèse des hormones cortico-surrénaliennes peut se faire à partir de chaînons carbonés simples ou à partir du cholestérol .

De toute façon, elle aboutit à 2 lignées fondamentales :

- les stéroïdes à 19 atomes de carbone ou androgènes ;
- les stéroïdes à 21 atomes de carbone ou hormones métaboliques.

La biosynthèse des stéroïdes à 19 atomes de carbone est la plus simple ; elle comporte la succession suivante :

- déhydroépiandrostérone
- Androsténedione.

Cette dernière hydroxylée en 11 donne la 11 β hydroxy-androsténédione.

La secrétion de ces hormones est d'environ 5 à 10 mg. par jour pour chacune.

Les catabolites urinaires sont représentés :

- par des traces d'androsténédione et de 11 β hydroxy androsténédione éliminées sans transformation dans les urines ;
- par l'androstérone ;
- par l'étiocholanolone ;
- par la déhydroépiandrostérone dont 10 à 20 % sont éliminés sans transformation par les urines de sorte que la déhydroépiandrostérone urinaire ou D H A est exclusivement d'origine surrénalienne.

Les androgènes surrénaliens comportent encore certains métabolites issus des stéroïdes à 21 atomes de carbone.

Cette chaîne a conduit à la formation de 3 hormones métaboliques principales :

= hydrocortisone ou composé F de KENDALL
= aldostérone
= corticostérone ou composé B.

Elle peut donner lieu à certains métabolites urinaires androgènes.

1 à 5 % du cortisol se trouve ainsi métabolisé en 17 céto stéroïdes : essentiellement, en 11 β hydroxy et 11 céto-étiocholanolone. Ce sont les 17 céto-stéroïdes oxygénés en 11, métabolites du cortisol.

Les Androgènes surrénaliens sont des androgènes faibles. Certains de leurs métabolites, tels l'Androstérone sont plus androgènes que leur précurseur, le déhydroépiandrostérone.

Les androgènes surrénaliens ont un pouvoir d'anabolisme protidique qui les oppose aux gluco-corticoïdes. Leur rôle est encore mal précisé, ils semblent n'être secrétés par la surrénale qu'à partir de 7 à 8 ans alors que les corticoïdes sont déjà élaborés en quantité notable. Ils contribuent à la puberté, en particulier chez la femme chez qui ils développent les poils pubiens, axillaires et des grandes lèvres.

D'après BEAULIEU (16), les 17 cétostéroïdes neutres urinaires représentent un chiffre de 6 à 10 mg. par 24 heures chez la femme, de 12 à 20 mg. par 24 heures chez l'homme.; 1/3 des 17 cétostéroïdes sont chez celui-ci d'origine testiculaire ; ils sont représentés par de l'Androstérone et de l'Etiocholanolone métabolites exclusifs des 3 précurseurs testiculaires des 17 cétostéroïdes.

Testostérone, Δ 4 Androstènédione et 17 β Oestradiol (GOLDZIEHER).

Chez la femme, les androgènes seraient exclusivement surrénaliens (encore que l'ovaire puisse donner lieu à de faibles secrétions d'androgènes).

Mais ici une remarque s'impose. Androgènes et 17 cétostéroïdes représentent deux qualificatifs distincts:

- le premier correspond à une action biologique bien précisée depuis les travaux de PEZARD (1911) établissant une relation entre le testicule et le développement de la crête du coq. C'est une substance biologiquement active.
- les 17 cétostéroïdes sont des substances à caractère chimique précis n'ayant pas obligatoirement un pouvoir androgène. On ne peut donc parler d'équivalence entre fonction androgènique et taux des 17 cétostéroïdes.

Il n'en reste pas moins que les 17 cétostéroïdes représentant le mode essentiel d'élimination des substances androgènes reflètent assez bien l'activité de secrétion de ces substances.

T A B L E A U I

NOMENCLATURE CHIMIQUE		NOMENCLATURE COURANTE	CLASSIFICATION de JAYLE	CHROMATOGRAPHIE SUR ALUMINE DINGENEMASS	ORIGINE GLANDULAIRE
	6 hydroxy 3-5 cyclo-Androstane 17 one	I Androstanolone	B	II	Surrenale
	3 β hydroxy andosterone 17 one	Epi-Andosterone	A	III	Surrenale
	3 β hydroxy A^5 androstène 17 one	D H A ou Dehydroepiandio-stérone	B	III	Surrenale
	3 α hydroxy-androstane 17 one	Androstane	A	IV	Gonades et Surrenale
	3 α hydroxy-etiocholanolone 17 one	Etiocholanolone	A	V	
17 cetos oxygènés en C11	3 α hydroxy etiocholane 11 17 dione	11 ceto-etiocholanolone	C	VI et VII	Surrenale
	3 α hydroxy-androstane 11 17 dione	11 ceto-androstérone			
	3 α 11 dihydroxyetiocolane 17 one	11 hydroxy-etiocholanolone			
	3 α 11 β dihydroxy androstane 17 one	11 hydroxy-androstérone			

TABLEAU II - CLASSIFICATION DE DINGENEMASSE

VAGUE	NOMENCLATURE COURANTE	ORIGINE GLANDULAIRE	TAUX D'ELIMINATION MOYEN	
			Homme	Femme
I	Androstenone Androstanedienone	?		
II	Iso Androstanolone	Surrenale	3 mg 6	2 mg 5
III	Iso Androsterone Dehydroepiandrosterone	Surrénale		
IV	Androsterone Androsteriolone	Gonade et (Testicule-Ovaire)	2 mg 4	1 mg 3
V	Etiocholanolone	Surrénale	3 mg 6	2 mg 4
VI	17 cetos oxigénés en C_{11}: Hydroxyandrostérone	Surrénale	1 mg 2	1 mg.
VII	17 cetos oxigénés en C_{11}: Hydroxyetiocholanolone			
VIII	Produits non identifiés			

Les 17 cétostéroïdes sont qualitativement les mêmes chez l'homme et chez la femme et leurs proportions respectives sont à peu près identiques.

On distingue trois grandes catégories de 17 cétostéroïdes urinaires :

- L'ANDROSTERONE et l' ETIOCHOLANOLONE,
  métabolites de la Testostérone gonadale, de l'androsténédione surrénale et accessoirement de la D.H.A.

- La DEHYDROEPIANDROSTERONE ou D. H. A.
  d'origine exclusivement surrénalienne, représente la fraction d'hormone éliminée sans transformation.

- Les 17 CETOSTEROIDES OXYGENES en 11,
  sont des métabolites exclusivement d'origine surrénalienne.
  . les uns (androstanes) sont les catabolites prinpaux de la 11 β hydroxyandrosténédione.
  . les autres (Etiocholanes) sont dérivés surtout des corticostéroïdes à 21 atomes de carbone.

EN PRATIQUE CLINIQUE, la séparation entre les divers 17 cétostéroïdes peut s'opérer :

. soit par le procédé de Jayle en fractions A B C,

. soit par fractionnement chromotographique sur colonne d'albumine de Dingenmasse et Huis I'nt Vold qui sépare les 17 cétostéroïdes en 8 vagues.

Nous avons rassemblé sur le tableau I la classification des 17 cétostéroïdes suivant ces divers procédés. Dans le tableau II, nous indiquons plus précisement la classification par vagues suivant le procédé de Dingenmasse.

Les métabolites urinaires du cortisol sont représentés par les 17 hydroxycarticoïdes dosés par la méthode de Porter et Silber.

- leur taux est évalué : . de 2 à 5 mg./24 h. chez la femme
  . à 4 mg./24 h. chez l'homme.

Les oestrogènes d'origine surrénalienne (phénolstéroïdes à 18 atomes de carbone) sont en quantité très faible (quelques microgrammes par jour).

Des travaux récents semblent indiquer qu'ils dériveraient de l'androsténédione.

Les autres hormones, corticostérone et aldostérone et leurs métabolites, ne nous intéressent que de façon très accessoire.

Nous avons passé en revue les divers moyens d'exploration biologique de la fonction surrénalienne, notamment les 17 cétostéroïdes urinaires, dont nous avons vu les procédés de séparation.

L'étude de la fonction surrénalienne peut être complétée par les épreuves dynamiques d'exploration de la glande :

- épreuves de stimulation à l'A.C.T.H. et aux gonadotrophines,
- épreuves de freination à la fluoro-hydrocortisone ou au cortancyl...

Mais de nombreux points restent obscurs en ce qui concerne l'élaboration des androgènes:

a.- Ainsi nous avons vu qu'il existait deux sortes de précurseurs des androgènes :

= des précurseurs surrénaliens communs aux deux sexes,
= des précurseurs testiculaires chez l'homme.

Pour certains auteurs (DINGENMASSE et son école), les cellules thécales ovariennes, sous l'action gonadotrope hypophysaire, secrètent normalement une certaine quantité d'oestrogènes mais également des traces d'androgènes (KITTY-PONSE).

Ces précurseurs ovariens seraient de même type que les précurseurs testiculaires androstérone et étiocholanolone.

b.- Certaines incertitudes planent également sur la nature exacte de la stimulation hypophysaire de la secrétion androgénique :

L'A.C.T.H. :

On connaît le rôle corticotrope de l'A.C.T.H. bien mis en évidence d'ailleurs par l'épreuve de stimulation cortico-surrénalienne. L'A.C.T.H. semble surtout avoir pour fonction de favoriser la stéroïdogénèse surrénalienne à son étape initiale. Dès que sont formés les précurseurs, il n'intervient plus (BEAULIEU -16).

En fait, on s'interroge actuellement sur l'homogénéité de l'A.C.T.H. proprement dit et, en particulier, sur l'existence de facteurs hypophysaires distincts stimulant les stéroïdes en C21 d'une part, les stéroïdes en C19 de l'autre.

Certains auteurs pensent même que l'action de l'A.C.T.H. sur l'élaboration des 17 cétostéroïdes urinaires se ferait par l'intermédiaire de la cortisone et de ses métabolites en 17 cétos oxygénés en 11, l'A.C.T.H. n'ayant aucune action sur les précurseurs androgéniques proprement dits en C19.

Pour PRUNTY (114), il existe en tout cas, indépendamment de la corticotrophine, un facteur stimulant le cortex surrénal qui, à partir de la pré-puberté, assure le contrôle de l'équilibre des stéroïdes androgéniques.

L'HORMONE GONADOTROPE :

SMITH et FASER (1942) avaient soutenu que l'hormone luténéisante ou L.H. exerçait une action sur la secrétion des céto-stéroïdes par la surrénale. Ils la rendaient, avec ALBRIGHT, responsable du développement de la toison pubo-axillaire lors de la puberté.

Des travaux plus récents, notamment de PRUNTY (113), de HUIS I'NT VELD (1957) semblent infirmer cette hypothèse, soutenue cependant par certains auteurs tels PLATE.

Ce qui semble plus certain c'est l'influence de la L.H. sur la secrétion d'androgènes, à partir de l'ovaire comme l'ont montré les travaux de GAARENSTROM, de de JONGH et de KITTY-PONSE.

Enfin, des hypothèses récentes semblent insister sur une intercurrence des actions gonadotrophiques et corticotrophiques.

L'A.C.T.H. exerçant son action sur un cortex surrénal préparé par action de la gonadotrophine hypophysaire et inversement.

Après ce bref rappel physiologique sur l'origine et la secrétion des androgènes, notamment chez la femme, nous envisagerons les facteurs qui peuvent faire varier la secrétion androgénique chez le sujet normal.

- VARIATION DE LA SECRETION ANDROGENIQUE CHEZ LE SUJET NORMAL

L'imprégnation androgénique de la femme suit, comme celle de l'homme, une courbe qui augmente brusquement lors de la pré-puberté à 11 ans (ZERSEL et TALBOT) pour passer par un maximum vers 30 ans et s'abaisser lentement par la suite.

L'évolution des 17 cétostéroïdes est sensiblement identique. Voici les chiffres donnés par Madame HUIS I'NT VELD :

- de 0 à 5 ans	0,08	à	3 mg.	(moyenne : 1 mg.)	
- de 6 à 10 ans	0,08	à	4,5	(moyenne : 2 mg.)	
- de 11 à 15 ans	1,5	à	11,5	(moyenne : 6,5)	
- de 15 à 50 ans	5 mg.	à	17,5	(moyenne :10 mg.)	femme
	10	à	33,5	(moyenne :20 " .)	homme
- après 50 ans	1,5	à	11,5	(moyenne : 5 mg.)	femme
	5	à	15	(moyenne : 9 mg.)	homme

Mais ces chiffres sont variables :

1.- D'un sujet à l'autre :

- il peut y avoir des variations considérables. Toutefois lorsqu'on use d'une méthode, toujours la même entre les mains des mêmes techniciens, que l'on s'astreint à un recueil exact de la totalité des urines de 24 heures avec plusieurs déterminations colorimétriques :

la moyenne s'inscrit entre 7 et 11 mg. chez la femme
entre 12 et 18 mg. chez l'homme.

2.- Chez le même sujet :

- les variations peuvent être assez marquées (24 % dans la statistique de Jayle) sous l'influence de divers facteurs :

. le NYCTHEMERE :

le taux d'excrétion des 17 cétostéroïdes semble plus élevé le jour que la nuit (PINCUS) ;

. le STRESS :

surtout en cas de stress aigu et de courte durée l'excrétion des 17 cétostéroïdes peut être augmentée de 10 à 15 % ; alors que la variation s'exercerait en sens inverse lors d'un stress moins intense mais prolongé (BLISS) ;
Pour CORNIL, "le stress psychique augmente l'élimination des 17 cétostéroïdes alors que le stress physique le diminue de façon d'ailleurs discrète (10 %) ;

. le VOLUME DE LA DIURESE :

l'oligurie le diminue, la polyurie le majore. C'est dire qu'on devra prendre une marge de sécurité et ne tenir compte que des diurèses comprises entre 800 cc. et 1800 cc. par 24 heures ;

. le CYCLE MENSTRUEL :

certains auteurs font état d'une majoration de 10 à 12 % en phase prémenstruelle. En fait, il semble que l'élimination des 17 cétostéroïdes tout au long d'un cycle féminin semble adopter un profil linéaire.

Les mêmes variations se retrouvent dans les pourcentages des diverses fractions des 17 cétostéroïdes.

Madame HUIS I'NT VELD (146), dans une étude portant sur 74 femmes normales, donne comme taux moyens :

- pour la vague I	1,5 mg.
- pour la vague II ou isoandrostérone	0,05 mg.
- pour la vague III ou D.H.A.	1,2 mg.
- pour la vague IV ou androstérone	2,1 mg.
- pour la vague V ou etiocholanolone	2,6 mg.
- pour les vagues VI et VII (17 céto oxygénés en 11)	1,5 mg.
- pour la vague VIII	0,8 mg.

avec des variations de pourcentage :

- de 1 à 27 % pour la vague I
- de 1 à 29 % pour les vagues II et III
- de 30 à 66 % pour les vagues IV et V
- de 3 à 26 % pour les vagues VI et VII
- de 0 à 19 % pour la vague VIII

De son côté, HENRY donne comme chiffres de pourcentages :

- de 5 à 15 % pour le D.H.A.
- de 20 à 30 % pour l'Androstérone
- de 30 à 40 % pour l'etiocholanolone

Une étude plus récente de JAYLE et MALASSIS (72), portant plus précisément sur les valeurs quantitatives et en pourcentage de le D.H.A., donne les chiffres suivants :

pour le chiffre total des 17 cétostéroïdes chez la femme :
valeurs extrêmes 1,3 à 12,5 mg. ; moyenne 9,2 mg.

pour le D.H.A.
valeurs extrêmes 0,3 à 2,2 mg.
et pourcentage de 11 à 15 %, avec valeur moyenne de 12 %.

- APPLICATIONS CLINIQUES AU CAS DU " VIRILISME PILAIRE "

- LES CONSTATATIONS BIOLOGIQUES

1.- Il est des cas où une formule biologique peut servir à caractériser une forme particulière de "virilisme pilaire" :

- ainsi, dans les tumeurs virilisantes de la surrénale, on observe généralement une élévation massive des 17 cétostéroïdes, avec un taux de D.H.A. particulièrement élevé, un rapport $\frac{\text{D.H.A.}}{\text{17 cétos}}$ souvent supérieur à 0,5, une absence de réponse aux épreuves dynamiques ;

- dans le syndrome de Cushing, les 17 cétostéroïdes sont plus ou moins élevés, le D.H.A. est sensiblement normale, son pourcentage est abaissé. Par contre, les 17 cétostéroïdes oxygénés en 11 sont particulièrement élevés.

Mais plus caractéristique encore est l'élévation considérable des 17 hydroxycorticoïdes et des 17 céto-oxygénés en 11 aux épreuves de stimulation :

- dans l'hyperplasie congénitale des surrénales, on observe une élévation des 17 cétostéroïdes notamment de l'Androstérone et de la 11 β hydroxyandrostérone . La D.H.A. est peu ou pas élevée, les 17 hydroxy corticoïdes sont normaux.

Surtout deux éléments sont caractéristiques :

. l'élévation moyenne du prégnanétriol

. l'élévation des 17 cétostéroïdes et du prégnanétriol à l'épreuve de stimulation par l'A.C.T.H. alors que les 17 hydroxycorticoïdes restent inchangés.

- En dehors de ces cas bien précis où le virilisme pilaire n'est qu'un symptôme accessoire d'une entité endocrinienne bien caractéristique, peut-on dire qu'il existe une formule biologique du "virilisme pilaire" ?

Il faut bien dire que les résultats sont fort discordants selon les auteurs :

a.- Quant au chiffre global des 17 cétostéroïdes lui-même : nous ne donnons ici qu'un aperçu des résultats car les publications sur ce sujet sont innombrables :

. SENDRALL et GLEIZES (126), chez 20 malades présentant une hypertrichose isolée, trouvent un chiffre moyen de 8 mg. et des taux variant de 3,5 à 14,6.

. ALBEAUX-FERNET (5), dans son étude sur l'hirsutisme, trouve un taux moyen de 14 à 16 mg. chez ses femmes hypertrichosiques, alors que ce chiffre est de 11,5 mg. chez ses sujets témoins.

. GILBERT-DREYFUS (61), dans une étude portant sur 25 cas de virilisme pilaire isolé post-pubertaire, trouve un taux de 17 cétostéroïdes s'échelonnant entre 10 et 25 mg.

. FERRIMANN (49), dans une étude portant sur 584 sujets, trouve chez les hirsutes un chiffre moyen de 13 mg. avec des variations de plus ou moins 6,6 mg./24 heures et chez les non hirsutes, un chiffre moyen de 7 mg. avec des variations de 2,6 mg.

- AUDIT et BOUSSEMART (13) chez des femmes hypertrichosiques en bonne santé, constatent un taux moyen de 12 mg.
- Pour ARON - BRUNETIERE (11), les chiffres trouvés sont très souvent normaux.
- Pour KLOTZ, enfin, ils s'échelonnent entre 15 et 20 mg.

On ne peut, évidemment, rien conclure de la diversité de ces chiffres. Ce que l'on peut dire seulement c'est que le taux global des 17 cétostéroïdes semble tout de même plus élevé dans les cas de virilisme pilaire que chez le sujet normal.

b.- Les mêmes discordances dans les données du fractionnement chromotographique peuvent être notées :

- certains auteurs trouvent une élévation habituelle des vagues II et III, isoandrostanolone et déhydroepiandrostérone (HUIS I'NT VELD et DINGENMASSE) AUDIT, BOUSSEMART , DECOURT. Récemment JAYLE (72) a insisté sur l'élévation de la déhydroépiandrostérone non seulement en quantité absolue mais en pourcentage par rapport au chiffre global des 17 cétostéroïdes.
- d'autres auteurs insistent sur l'élévation des vagues IV et V (androstérone et étiocholanolone), autrement dit, les vagues gonadiques. C'est l'avis notamment de SEBAOUM et GILBERT-DREYFUS, KAPPAS ...
- certains tiennent pour une augmentation des vagues VI et VII. Tel DEVIS (10 cas sur 33 malades étudiés) ALBEAUX-FERNET, PELLEGRINI et PIOTTI.
- pour certains auteurs, enfin, les résultats trouvés sont sensiblement normaux , DEVIS (dans 21 cas sur 33), PELLEGRINI (6 cas sur 113).

A défaut d'identifier les stéroïdes responsables de la poussée pilaire, quelques auteurs ont insisté sur l'élévation du rapport androgènes/oestrogènes. Nous y reviendrons mais il est bien certain que, devant la diversité de ces résultats, on ne peut s'empêcher de formuler quelques remarques :

- ou bien les auteurs ne s'adressent pas à la même catégorie de malades ;

- ou bien le virilisme pilaire, tout au moins essentiel, n'est qu'une simple anomalie pileuse sans traduction biologique précise,
- ou bien nos moyens d'investigation sont encore insuffisants pour la déceler.

La première des explications formulées nous semble valable dans un certain nombre de cas :

- la plupart des auteurs français, par exemple, sélectionnent leurs cas de "virilisme pilaire" en fonction de l'étiologie. Le virilisme pilaire dit "essentiel" ou idiopathique est celui dans lequel aucune étiologie précise n'a pu être trouvée.

- les auteurs américains, par contre, classent leurs groupes de malades d'abord en fonction de l'hirsutisme. L'hirsutisme est dit idiopathique si aucune étiologie ne fait sa preuve d'emblée, ce qui ne veut pas dire qu'elle ne la fera pas ultérieurement, grâce aux investigations pratiquées.

Ce n'est peut-être qu'une question de nuances, mais cela aboutit en fait à des groupes de malades différents.

Ainsi, JAILER (70) étudiant un groupe de 78 femmes "hirsutes", avec examen complet, comportant l'étude du cycle menstruel, des biopsies utérines, une radiographie du crâne, un rétropneumopéritoine et une coelioscopie respectivement chez 27 et 34 d'entre elles, donne les résultats suivants :

- chez 17 de ses malades, il tient pour probable une origine surrénalienne :
  - le taux des 17 cétostéroïdes est compris entre 15 et 35 mg. avec un pourcentage élevé de D.H.A.,
  - l'administration de cortisone entraîne une diminution du taux des 17 cétostéroïdes et une disparition de la D.H.A.

- chez 27 de ses malades présentant des ovaires polykystiques, la sécrétion des 17 cétostéroïdes est comprise entre 2 et 4 mg. ; la chromatographie, la D.H.A. sont normales.

- le dernier groupe de 34 malades est appelé par l'auteur hirsutisme constitutionnel.

Pour ce groupe, JAILER donne des chiffres normaux de 17 cétostéroïdes et une chromatographie normale.

De cette étude l'auteur conclut que le diagnostic d'hirsutisme est essentiellement fonction du jugement de l'observateur ; des résultats biologiques, il dit simplement :

- il est logique d'admettre que dans une partie des cas, l'hirsutisme est dû à un trouble fonctionnel de la surrénale. Ce sont les cas où l'on trouve :

  = un taux élevé des 17 cétostéroïdes et de la D.H.A. alors que le R.P.P. exclut l'hypothèse d'une tumeur surrénalienne ; l'administration de cortisone fait baisser les 17 cétostéroïdes.

Pour le groupe des cas avec ovaires polykystiques, où les 17 cétostéroïdes sont trouvés normaux, l'auteur invoque une anomalie des stéroïdes à 21 atomes de carbone : certains sont peut-être de source androgène mais ne sont pas excrétés sous forme de 17 cétostéroïdes.

A l'appui de cette hypothèse, l'auteur note la fréquence de quantités importantes de prégnanetriol.

La deuxième observation que nous avions formulée ne nous retiendra pas. Nous ne la retiendrons pas non plus car nous pensons qu'un trouble aussi important qu'un hirsutisme doit s'accompagner d'une façon ou d'une autre d'un retentissement biologique.

Reste l'insuffisance actuelle de nos moyens d'investigation. Qu'on nous permette seulement de citer les travaux les plus récents qui ont essayé d'approfondir le sujet. Dans l'hyperplasie congénitale des surrénales existe un trouble enzymatique de la synthèse du cortisol qui aboutit à l'élimination de quantités accrues de prégnanétriol et à un excès de 17 cétostéroïdes, rendu responsables du "virilisme" observé.

REIFENSTEIN (117) étudiant la génèse du virilisme dans ce cas se demande s'il est en rapport :

- avec un excès de 17 hydroxyprogestérone (JAILER et Coll.) ;
- avec un excès de stéroïdes surrénaliens androgéniques non identifiés (BARTNER) ;

- ou encore avec de grandes quantités d'androgènes en C 19 tels que la Δ 4 Androsténédione synthétisée à partir de l'acétate de cholestérol (DORFMANN).

KAPPAS et PEARSON (74) se basant sur les constatations biologiques de leurs cas d'hirsutisme, ont suggéré que ceux-ci pouvaient représenter un désordre de "transition" entre le sujet normal et le type extrême du syndrome adréno-génital comme on le voit dans le pseudo-hermaphrodisme congénital.

BUSH et MAHESH (33) identifient une formule biologique d'hirsutisme idiopathique assez semblable à celle trouvée dans le pseudo-hermaphrodisme congénital, bien que quantitativement différente. Ils trouvent ainsi :

- une excrétion très élevée des 17 céto-stéroïdes oxygénés en 11 portant notamment sur les 11 β hydroxyandrostérone et 11 β hydroxyandrosténédione ;
- la D.H.A. est normale ou basse ;
- Androstérone et Etiocholanolone sont modérément élevés. En sorte que le chiffre global des 17 cétéo-stéroïdes n'est que peu ou pas augmenté (130 % par rapport à la normale).

Mais plus caractéristique, d'après l'auteur, est l'élévation très marquée du rapport $\frac{\text{11 β hydroxyandrostérone}}{\text{11 β hydroxyetiocholanolone}}$ c'est-à-dire des $\frac{\text{métabolites androgènes}}{\text{métabolites du cortisol}}$ des 17 céto-stéroïdes oxygénés en 11.

Cette anomalie constitue, d'après les auteurs, le trouble fondamental à partir duquel peut apparaître l'hirsutisme. Les auteurs ajoutent, d'ailleurs, une constatation intéressante : la même formule de stéroïdogramme, bien que moins accentuée, est retrouvée chez une soeur jumelle univitelline de leur malade, celle-là non virile.

Dans une étude toute récente portant sur 11 cas de femmes hirsutes, LIPSETT et RITTER (142) tirent un bilan négatif des résultats biologiques trouvés dans l'hirsutisme : en effet, c'est tantôt l'androstérone et l'étiocholanolone, tantôt la déhydroepiandrostérone, souvent les 17 céto-stéroïdes oxygénés en 11 que l'on trouve élevés.

Il n'y a pas de corrélation apparente entre le degré de l'hirsutisme et l'excrétion de tel ou tel métabolite stéroïdien.

L'hypothèse la plus plausible pour ces auteurs est qu'il existe deux catégories de femmes hirsutes :

- l'une : où l'hirsutisme résulte d'une anomalie de réceptivité du système pileux à l'action d'un taux normal d'androgènes ;
- l'autre : où il peut résulter d'un taux élevé d'androgènes.

Beaucoup moins convaincantes sont les autres hypothèses :

- trouble du métabolisme des stéroïdes (analogue à celui constaté dans le syndrome adréno-génital) ;
- ou stéroïde encore indéterminé responsable de la poussée pilaire.

- EPREUVES DYNAMIQUES D'EXPLORATION FONCTIONNELLE SURRENALIENNE

- DONNÉES BIOLOGIQUES

a.- De même que pour le stéroïdogramme, certaines réponses peuvent être considérées comme caractéristiques :

- nous l'avons vu notamment pour la différenciation entre tumeur et hyperplasie des surrénales ;

b.- Dans le virilisme pilaire proprement dit, les résultats obtenus sont très variables et s'inspirent souvent des conceptions pathogéniques des auteurs.

On sait que normalement les 17 céto-stéroïdes et les 17 hydroxycorticoïdes augmentent après administration d'A.C.T.H. La gonadotrophine chorionique fait s'élever aussi, mais plus faiblement, le chiffre global des 17 céto-stéroïdes, tandis que celui-ci s'abaisse d'une manière d'ailleurs variable sous l'influence de la cortisone.

JAYLE (72) trouve dans l'hirsutisme une réponse exagérée de la D.H.A. à l'A.C.T.H., non seulement en quantité mais surtout en pourcentage (alors que celui-ci reste normalement inchangé ou même s'abaisse après épreuve à l'A.C.T.H.) ; il en conclut

(du fait que la D.H.A. est d'origine exclusivement surrénalienne) à l'origine surrénalienne de l'hirsutisme.

KAPPAS (142), dans la même épreuve, constate un taux d'excrétion relativement plus élevé des métabolites du cortisol que des métabolites de provenance androgénique.

Pour NABARRO, le fait marquant est l'élévation du prégnanetriol et du prégnandiol, tandis que PRUNTY et Coll. notent surtout une élévation marquée du prégnanetriol.

Les épreuves de freination sont également diversement interprétées.

Pour GILBERT-DREYFUS, l'épreuve à la Cortisone ou à la Δ cortisone entraîne une chute concomitante des 17 céto-stéroïdes totaux, des androgènes virilisants et de la D.H.A.

VAN DER WIELE et JAILER (135) font de la réponse à la Cortisone un élément diagnostique pour ou contre l'origine surrénalienne :

= l'absence de réponse clinique à l'administration de Cortisone étant en faveur d'une origine ovarienne ou d'un hirsutisme idiopathique.

Les mêmes constatations sont faites par MAHAUX, mais la plupart des auteurs sont cependant d'accord pour estimer que l'action de la Δ cortisone sur l'hirsutisme est pratiquement nulle, malgré cette action biologique.

Au terme de cette étude clinique et biologique du "virilisme pilaire", quelles hypothèses sur la pathogénie de ce syndrome peut-on formuler ?

- Il est des cas où le problème pathogénique prête peu à discussion :

- ainsi, dans le Cushing, les tumeurs virilisantes de la surrénale, l'hypertrophie congénitale des surrénales, le virilisme pilaire

n'est qu'un élément du syndrome de virilisation qui répond lui-même à un excès d'élaboration de substances androgènes par la corticosurrénale.

2.- Le problème est déjà plus complexe en ce qui concerne les étiologies ovariennes :

- dans les cas de tumeurs masculinisantes, l'élimination des 17 céto-stéroïdes n'est que peu ou pas accrue. Aussi, peut-on se demander si les substances androgènes formées par la tumeur ne sont pas éliminées sous une forme autre que les 17 céto-stéroïdes, par exemple sous forme d'oestrogènes ;
- dans le syndrome de STEIN-LÖWENTHAL, de nombreux auteurs attribuent l'hirsutisme à la production accrue de susbtances androgènes par les cellules hypertrophiées de la thèque interne.

Mais d'autres invoquent plutôt une modification de rapport : $\frac{\text{oestrogènes}}{\text{androgènes}}$, tandis que certains font jouer le rôle principal à l'hormone lutéinisante qui inciterait les corticosurrénales à produire davantage de substances androgènes.

Même si l'on admet, dans ces cas où l'étiologie est bien précise, le rôle des substances androgènes dans le développement de l'hirsutisme, de nombreux points restent incertains.

Ainsi, le fait qu'on n'a pu déterminer avec rigueur le ou les stéroïdes androgèniques responsables du développement pilaire, que l'importance de l'hirsutisme n'est pas proportionnelle au taux d'élimination des substances androgènes et qu'inversement l'hyperproduction d'hormones androgènes ne s'accompagne pas obligatoirement d'un développement pileux excessif, enfin, on peut souligner également que l'hirsutisme ne disparaît pas nécessairement après traitement de la lésion causale.

3.- Dans la majorité des cas d'hirsutisme, en fait, aucune étiologie ne peut être retrouvée, le taux d'élimination des substances androgènes s'il peut être augmenté est également très souvent dans les limites de la normale.

C'est alors qu'on invoque une prédisposition, que l'on parle de virilisme constitutionnel.

Ce facteur paraît, en effet, indéniable. FERRIMANN (49) trouve une incidence familiale d'environ 50 % parmi les mères et les soeurs de ses sujets.

Nous avons vu, d'autre part, l'importance de facteurs raciaux et ethniques au début de cette thèse.

En réalité, il ne s'agit pas d'un facteur constitutionnel, mais de plusieurs facteurs au premier rang desquels :

- des facteurs génétiques :

CORNIL et LAVAL parlent d'un état d'intersexualité fruste qui peut être masqué par la dominante sexuelle mais se révèle à propos de circonstances particulières (ablation chirurgicale, ménopause, sénescence). Cet état d'intersexualité caractérisé par un déséquilibre à prédominance masculine est en rapport, d'après les auteurs précités, avec une secrétion insuffisante ou anormale de la glande primitivement différenciée.

Pour d'autres, tels SCHMITT, STRAUSS, HALBAN, PARHON; la tendance virilisante serait d'origine chromosomiale. Cette hypothèse s'est enrichie considérablement ces dernières années par les études sur le sexe chromatinien (DAVIDSON et ROBERTSON SMITH). PLATE (112) qui a étudié plusieurs cas sous cet angle, trouve chez ses hirustes un sexe chromatinien mâle et rapproche ces cas des dysgénésies gonadiques mais une étude plus longue semble nécessaire avant de conclure sur des faits encore bien limités.

- Pour certains auteurs, le trouble fondamental réside dans une viciation du métabolisme des androgènes surrénaliens.

BISSEL donne 3 possibilités :

- trouble héréditaire dans le métabolisme des stéroïdes sexuels à partir de substances voisines du cholestérol ;
- transformation de stéroïdes oestrogéniques normaux en androgènes ;
- possibilité de stéroïdes stimulant spécifiquement la croissance du poil mais non encore identifiés.

Nous avons vu, dans le chapitre précédent, que les constatations biologiques fort diverses ne permettaient pas de trancher cette question.

Reste un dernier facteur sur lequel nombre d'auteurs ont insisté : les troubles de réceptivité du follicule pileux. On en parle beaucoup , tous les auteurs considèrent ce facteur comme certain ; très peu d'études ont été faites sur ce sujet et aucune n'apporte de démonstration convaincante.

Il faut bien dire que c'est un peu la solution de refuge. DANFORTH (42) qui a particulièrement étudié le développement du follicule pileux, écrit :

"Chaque follicule est doué d'un automatisme qui se maintient "longtemps et résiste aux influences extérieures. Il a son propre "rythme qui est relativement constant et n'est pas synchronisé le "plus souvent avec les follicules voisins ; les caractéristiques générales et les potientalités de chaque follicule lui sont probablement "imparties durant la vie foetale."

Il s'agirait donc, là encore, d'une anomalie congénitale : c'est notamment l'avis de WILKINS (139) qui parle d'une sensibilité constitutionnelle du follicule pileux à des quantités normales d'androgènes surrénaliens.

Il est cependant fort probable que les anomalies de réceptivité du follicule pileux ne sont pas toutes d'origine congénitale : des facteurs locaux, tels que la circulation sanguine, l'innervation sympathique du follicule jouent également un rôle dans la croissance pilaire. CORNIL et LAVAL (40) insistent justement sur le rôle joué par cette innervation sympathique de la peau dans le développement du système pileux.

Que peut-on conclure de ces données, sinon qu'il existe certainement des facteurs, génétiques ou constitutionnels, à l'origine de nombre d'hirsutismes dits idiopathiques ou de virilismes pilaires dits "essentiels".

Ces facteurs peuvent intéresser soit la sensibilité du follicule pileux à l'action hormonale et notamment androgénique,

soit la fonction cortico-surrénalienne elle-même, notamment dans le métabolisme des stéroïdes androgéniques.

Quoiqu'il en soit, la prédisposition à l'hirsutisme n'est pas l'hirustisme; il reste à expliquer le déclenchement de cette anomalie à un moment donné de la vie de la femme.

Il est un fait que tous les auteurs ont remarqué : c'est que le virilisme pilaire se développe surtout aux époques des grands bouleversements endocriniens.

Habituellement, c'est dans les mois qui suivent la puberté que se constitue le virilisme pilaire ; un certain degré d'hirsutisme est fréquent lors de la ménopause. Le développement d'une hyperpilosité enfin n'est pas rare lors d'une grossesse, même à titre transitoire.

Ceci évoque déjà l'hypothèse d'un trouble de régulation centrale que d'autres faits viennent corroborer :

- Nombre d'auteurs ont ainsi été frappés de la fréquence avec laquelle on retrouve un traumatisme physique mais surtout affectif dans les antécédents immédiats d'un virilisme pilaire (KAPPAS, PEARSON, BUSH, MAHESH ...), ALBRIGHT (6) a même écrit que le substratum biologique de l'hirsutisme dit idiopathique est une réponse de la surrénale au "stress" plus grande que chez la femme normale.

- C'est pourquoi nombre d'auteurs font jouer un rôle déterminant au diencéphale dans la survenue de l'hirsutisme.

Ainsi PRUNTY (113) (1956) estime qu'indépendamment de l'influence de la corticotrophine, le cortex surrénal se trouve sous la dépendance d'un facteur stimulant qui, à partir de la pré-puberté, assure le contrôle de l'équilibre des stéroïdes androgéniques. Les troubles de la femme hirsute écrit-il paraissent pouvoir être la conséquence d'une influence exagérée de ce facteur associé, suscitant la secrétion de quantités excessives d'androgènes normaux. Une telle dyshermonie pourrait être sous la dépendance de l'hypothalamus.

Pour GALLAGHER (1958) l'hypothalamus contrôle la qualité des produits de sécrétion de la cortico-surrénale. Cette action paraît se situer à un stade de la biosynthèse hormonale au-delà de l'étape où la corticotrophine exerce son influence stimulante générale.

GILBERT-DREYFUS estime, de son côté, que la survenue de l'hirsutisme après des causes aussi variées qu'un traumatisme affectif, des incidents de la vie génitale, une brûlure, une intoxication, tend à montrer que le stimulus nécessaire au développement pileux peut être une incitation infundibulaire sans relai glandulaire ; mais, ajoute-t-il, il reste à trouver le médiateur chimique qui provoque la réponse du récepteur.

La même opinion se retrouve chez KLOTZ (78) qui pense que le désordre hypothalamique peut retentir sur le développement sexuel par un mécanisme purement nerveux se passant de l'intermédiaire de l'hypophyse et empruntant la voie médullaire pour exercer au niveau du récepteur périphérique son rôle trophique.

Un premier fait semble indubitable : c'est qu'il existe des hirsutismes d'origine centrale vérifiés anatomiquement .

PARHON et BALIFF (105) rapportent le cas d'un sujet présentant un hirsutisme avec troubles psychiques à type de dépression. A l'examen anatomo-clinique, il trouva des altérations de la zône infundibulo-hypophysaire.

HEINBECKER et SOSMANN, cités par FRÜHLING (53), ayant observé quelques cas de syndrome de Cushing avec dégénérescence des noyaux para-ventriculaires hypothalamiques, ont émis l'hypothèse que cette lésion était à l'origine à la fois de la basophilie hypophysaire et de l'hypercorticisme surrénalien.

KLOTZ (78), de son côté, a rapporté 4 cas d'hypercorticisme surrénalien d'origine hypothalamique : dans l'un d'entre eux, existait une méningite séreuse de la base. Ce groupe d'hirsutismes par lésions du système nerveux central a été bien étudié par PELOSIO (106) ; celui-ci incrimine en premier les tumeurs cérébrales, notamment méningiomes, crânio-pharyngiomes, mais il peut s'agir aussi de processus méningitiques ou encéphalitiques ; c'est le cas, notamment,

des hirsutismes observés au cours des méningites tuberculeuses traitées par la streptomycine (FONO - 50) ou par l'Isoniazide (CETRANGOLO 36). Beaucoup plus qu'une action locale du médicament, les auteurs incriminent la réaction inflammatoire d'origine bacillaire avec irritation de la région diencéphalo-hypophysaire.

Citons encore le cas de GILBERT-DREYFUS où s'associent obésité, hypertrichose et aménorrhée primaire ; il s'agissait d'une méningo-encéphalite de la base. TARNOW (131) enfin, a relaté l'observation d'une jeune femme chez qui apparut un hirsutisme environ 2 mois après un traumatisme crânio-cérébral sévère, avec coma, suivi d'un épisode de confusion mentale. Cet hirsutisme ne fut que transitoire, comme d'ailleurs les troubles psychiques qui s'améliorèrent parallèlement.

Dans d'autres observations, ce sont les signes endocriniens associés qui viennent mettre en cause l'hypothalamus. Il en est ainsi dans l'observation de LANGERON où l'hirsutisme se trouvait associé à une obésité et à un diabète insipide.

LEDERER et DEVIS (88)-(89) ont décrit une forme particulière d'hirsutisme, développée parallèlement à la constitution d'un goître avec hyperthyroïdie. Plusieurs cas en ont été rapportés par ces auteurs. Dans une statistique récente portant sur 443 cas de femmes hypertrichosiques, ROCCA (120) signale 16 % de goîtres.

Bien que la pathogénie et même l'entité clinique du syndrome de MORGAGNI STEWART MOREL soient fort discutées, nombre d'auteurs , avec PENDE, tendent à incriminer l'hypothalamus dans la génèse des troubles endocrino-psychiques. De GAETANI a même démontré l'existence de lésions anatomiques parcellaires des noyaux hypothalamiques alternant avec des régions conservées ou en hyperactivité. Or, l'hirsutisme, bien qu'inconstamment rencontré, fait partie de la tétrade symptomatologique classique du syndrome avec l'obésité, les troubles des règles et les manifestations neuro-psychiques ; la clef du diagnostic étant fournie par la découverte radiologique de l'hyperostose frontale interne. Tous ces faits rapportés nous permettent d'incriminer les régions de la base et notamment l'hypothalamus dans la génèse de l'hirsutisme.

Il faut bien avouer, cependant, que les cas de "virilisme pilaire" restent bien rares où de tels arguments peuvent être avancés.

Qu'observe-t-on, en effet, habituellement dans les virilismes pilaires ?

1.- L'obésité certes est fréquemment associée au virilisme, 40 % des cas pour ROCCA, 50 % pour PRUNTY, BROOKS, ... BISSEL,(20) sur ses 29 malades la retrouve 22 fois. Mais en dehors des cas où l'hirsutisme peut être rattaché à une cause endocrinienne bien précise, telle un syndrome de Cushing, peut-on donner à l'obésité de l'hirustisme des caractéristiques bien tranchées ?

- DECOURT (43) qui le décrit comme affectant le type androïde, le considère comme un signe de virilisation.

- Pour ALBEAUX-FERNET (5) il s'agit d'une obésité de topographie banale ; elle doit être rattachée à une cause familiale ou à une suralimentation. BISSEL (21) remarque que l'obésité est en règle postérieure à l'hirsutisme ; elle est due, dit-il, à une boulimie en rapport avec les perturbations psychiques apportées par l'hirsutisme, beaucoup plus qu'à un trouble métabolique. On ne peut, en tout cas, rattacher cette obésité à un trouble métabolique comme dans le Cushing, elle n'en a ni les caractères ni l'évolution : elle est beaucoup plus proche de l'obésité banale.

La plupart des auteurs, avec GILBERT-DREYFUS, ont tendance à voir dans l'obésité un désordre hypothalamique. Toute obésité, écrit-il, résulte de l'association en proportions variables de facteurs exogènes et endogènes. C'est autour des centres hypothalamiques que gravite le problème des obésités dites endogènes.

2.- Un deuxième élément également rencontré est représenté par les perturbations du cycle menstruel ; mais là les résultats sont fort contradictoires et nous nous garderons bien de les interpréter.

- BISSEL (120) retrouve des perturbations du cycle menstruel dans 50 % de ses cas.

- ROCCA (120) donne un chiffre de 70 % sur ses 443 cas de femmes hypertrichosiques.

- Il s'agit très rarement d'aménorrhée supérieure à 6 mois (BISSEL et WILLIAMS, CALLAWAY, WORTHAM HAMBLE).

- Il peut s'agir d'oligoménorrhée (FERRIMANN, chez 10 % de ses 53 femmes hirsutes).

- Pour GILBERT-DREYFUS (61) sur 25 cas de virilisme pilaire pur post-pubertaire, aucune aménorrhée, aucun cas de spanioménorrhée. 16 d'entre elles ont un cycle régulier et 9 ont un cycle plus ou moins irrégulier avec un syndrome prémenstruel.

Nous avons déjà vu que la variabilité de ces résultats tenait peut-être à la catégorisation différente des "virilismes pilaires" selon les auteurs.

Quoiqu'il en soit, rien ne permet d'infirmer qu'au moins dans certains cas ces perturbations du cycle mentstruel puissent avoir une origine centrale. Nous y reviendrons.

Il est enfin certaines manifestations, assez rarement signalées d'ailleurs, mais que nous avons relevées souvent dans nos observations. Nous en parlons dès maintenant car ces manifestations "végétatives" sont souvent considérées comme des signes de dérèglement hypothalamo-hypophysaire. Ce sont l'hypersudation, notamment des extrémités, la moiteur des mains, les sensations brusques de chaleur.

Il est bien certain que ces derniers signes sont liés à l'état émotionnel du sujet;c'est dire qu'il est temps d'en venir aux manifestations qui constituent le point central de notre thèse, à savoir les perturbations psychiques des sujets atteints de "virilisme pilaire".

DEUXIEME PARTIE

LES TROUBLES MENTAUX DANS LES "VIRILISMES PILAIRES"

1.- RAPPEL HISTORIQUE GENERAL

Il semble que l'on ait toujoursété frappé dans les Asiles et les Hôpitaux psychiatriques par la fréquence des excès de développement du système pileux chez les malades femmes.

MOREL, dans ses Etudes cliniques, disait déjà : "souvent le système pileux mérite de fixer notre attention". DUPRE, cité par LAIGNEL-LAVASTINE (82), en 1901, publie avec son élève DUFLOS une statistique portant sur le pourcentage des hyperpilosités relevées respectivement chez des femmes non aliénées et aliénées.

Sur 1000 femmes non aliénées observées dans les hôpitaux de Paris, il relève 290 barbues dont 10 avec forte barbe ; il les classe en barbe forte, moyenne et faible, ce dernier degré correspondant à un duvet presque imperceptible, semblable à celui qu'a décrit FLAUBERT sur la lèvre supérieure d'Emma Bovary. Sur 1.000 femmes aliénées, il trouve le chiffre considérable de 597 hyperpilosités dont 51 à barbe forte.

Ces chiffres furent critiqués par LE DOUBLE (90) qui, dans les asiles de Touraine, sur 1277 aliénées, ne trouva que 42 femmes vraiment barbues, dont 8 avec moustache et barbe épaisses, 9 avec simple moustache et 25 avec moustache et barbe moyennes.

Quand on s'adresse ainsi à des statistiques globales, quand on essaie d'établir une relation entre l'hypertrichose et la psychopathie, on n'aboutit le plus souvent qu'à une conclusion très vague de stigmates de dégénérescence au sens de MAGNAN.

Mieux vaut s'adresser à des observations plus précises. LAIGNEL-LAVASTINE (82), dans une publication datant de 1925, rapporte 5 observations d'hirsutisme chez des malades aliénées. Il note surtout des troubles psychiques de type maniaco-dépressif et ajoute : "parmi les femmes à barbe, ce sont celles qui sont atteintes d'hirus-"tisme d'Apert qui présentent, le plus souvent, des perturbations "psychiques et parmi celles-ci beaucoup rentrent dans le cadre de la "psychose périodique". LAIGNEL-LAVASTINE estime en outre que l'hirsu-tisme, de même que l'obésité et l'aménorrhée constituent des manifes-tations parallèles et corrélatrices d'une même perturbation endocri-nienne originelle.

BUCKLEY et JANEWAY, dans leur statistique, relèvent 31 cas de troubles mentaux profonds parmi 175 femmes à barbe.(32).

A l'asile de Claybury, EWART (48), de son côté, déclare avoir observé 10 cas d'hypertrichose facio-corporelle développée depuis la puberté et coexistant tous avec une psychose dépressive.

Une des meilleures études à ce sujet est due à Mary O'MALLEY (1918) (103) ; sur 11 cas d'hirsutisme observé chez des malades mentales, elle relève 4 psychoses maniaco-dépressives dont 2 avec inversion sexuelle lors des phases dépressives, les autres corres-pondant à des troubles mentaux variés.

Elle ajoute d'ailleurs cette remarque fort pertinente : "il n'y a pas de réactions mentales spécifiques associées à une "maladie endocrinienne donnée ; la personnalité de l'individu déter-"mine le conflit psychologique et ce conflit décidera si l'individu "sera introverti ou extraverti et si le mécanisme mental sera de type "maniaco-dépressif, démence précoce ou de tout autre type de réaction."

Ce sont ces conceptions que développera plus tard BLEULER (23) quand il conclut que l'hyperfonction ou l'hypofonction de telle ou telle glande endocrine peut aboutir au même tableau psychiatrique : "Aucune corrélation entre la fonction d'une glande "isolée et une des entités psychiatriques connues ne peut être "prouvée." (REISS - 118).

2.- LES TROUBLES MENTAUX selon LES DIFFERENTS ASPECTS DES "VIRILISMES"

Il est bien certain que si l'on reprend la description des troubles mentaux signalés dans les divers "virilismes", on ne peut être que frappé de l'extrême diversité et de l'imprécision des constatations relevées.

- A -

Certes, on a décrit des tableaux psychiatriques assez bien individualisés dans des syndromes endocriniens précis. Dès 1911, GALLAIS -(57), dans sa thèse "Le syndrome surréno-génital" donne la description suivante des troubles mentaux observés : "on note "d'abord des signes d'hyperesthénie musculaire, très voisins de "l'agitation maniaque ; l'instinct sexuel dévié, le caractère se "transforme et devient violent, autoritaire, des crises d'angoisse "apparaissent.

"Dans une phase plus évoluée, c'est une tendance à l'abou-"lie, ce sont des idées dépressives, qui peuvent conduire au suicide."

Il est bien certain que la découverte dans ces cas d'une lésion anatomique précise à savoir tumeur ou hyperplasie des capsules surrénales a incité la plupart des auteurs à rattacher les troubles mentaux observés au dysfonctionnement endocrinien.

BACLAY et Coll., SCHLEISSINGER et HORWITZ, cités par ALBEAUX-FERNET (5), ont particulièrement étudié ces troubles dans le syndrome de Cushing.

Ils y décrivent deux sortes de troubles selon leur intensité :

- des TROUBLES MINEURS :

  petite tendance dépressive, anxiété, troubles du comportement social avec colère, irritabilité, perturbation de la libido et baisse de l'instinct sexuel.

des TROUBLES QUI PEUVENT COMPORTER :

- des manifestations hystériques,
- des dépressions psychotiques avec tendance au suicide dans plus de 10 % des cas,
- mais aussi des états délirants à thème d'auto-accusation, des états hallucinatoires, des psychoses paranoïdes et dans certains cas même un tableau d'allure schizophrénique.

STAAR (5), dans une étude portant sur 53 cas, trouve chez 60 % de ses malades, une atteinte mentale indiscutable, le plus souvent de type dépressif, allant parfois jusqu'au suicide.

Peut-on dire que les modifications hormonales soient responsables des troubles psychiques mentionnés ? C'est ce que laissent supposer des observations où signes endocriniens et troubles psychiques étant apparus simultanément, l'ablation de la surrénale pathologique amena la guérison du désordre mental.

ALLEN et BROSTER (7)(8) rapportent ainsi le cas d'une jeune femme de 28 ans chez qui se développèrent simultanément une psychose paranoïde et un hirsutisme. L'ablation de la surrénale gauche entraîna une amélioration spectaculaire des troubles jusqu'à une guérison quasi-totale tant des troubles psychiques qu'endocriniens.

L'auteur ajoute : c'est le 6ème cas dans lequel le virilisme cortico-surrénalien se trouve associé à une psychose et le 4ème cas dans lequel cette psychose est une schizophrénie ; la réponse à l'ablation de la surrénale fut exactement la même dans les 6 cas mentionnés, alors que les traitements psychiatriques les plus divers n'avaient amené aucune amélioration des troubles mentaux.

Un cas plus curieux encore se trouve rapporté par GILLEPSIE, cité par ALLEN (8). Une malade présentait un hirsutisme depuis l'âge de 16 ans. Il s'agissait d'une personnalité schizoïde pré-psychotique. A 34 ans, surviennent des phénomènes hallucinatoires qui conduisent bientôt à un tableau de psychose. L'ablation de la surrénale amena une amélioration en quelques jours de ses troubles mentaux.

GREENE et PATERSON (62) relatent, de leur côté, l'observation d'une malade hirsute chez qui existaient depuis de longues années de sévères tendances hypocondriaques. Une surrénalectomie entraîna à la fois la guérison psychique et endocrinienne, mais au bout d'un certain temps d'évolution.

Deux observations récentes viennent d'être rapportées par LINQUETTE et GRAUX, de Lille (93).

Il s'agit de deux jeunes femmes, l'une de 28 ans, l'autre de 33 ans, admises dans un service de psychiatrie pour des manifestations d'allure schizophrénique : discordance, apathie, indifférence affective. L'examen clinique mit en évidence une obésité facio-tronculaire d'apparition récente, des vergétures, tandis que dans les urines les taux des 17 céto-stéroïdes et des 17 hydroxy-corticoïdes s'avérèrent élevés.

La surrénalectomie bilatérale entraîna dans l'un et l'autre cas une guérison tant somatique que psychique.

Nous -même avons pu observer récemment dans le service du Professeur de GENNES, à l'Hôpital Broussais, un jeune homme de 17 ans présentant toutes les manifestations apparentes d'un Cushing. Sur le plan psychiatrique, le tableau était celui d'une hébéphrénie avec apragmatisme, troubles du cours de la pensée, discordance, barrages, ambivalence. Le rétro-pneumo-péritoine révéla une surrénale hypertrophiée, ce que confirma l'intervention.

Dans le même ordre d'idées, Xavier ABELY (1)-(2) a récemment rapporté une observation endocrino-psychiatrique que nous nous permettons de résumer ici.

Il s'agit d'une femme de 27 ans, jusque là en parfaite santé ; 6 mois après une fausse-couche, se développe une hyperpilosité en même temps qu'apparaissent des troubles mentaux à type d'excitation hypomaniaque, favorisés peut-être par une émotion vive. Bientôt, s'individualise un état confusionnel avec agitation, désorientation, onirisme, logorrhée, tandis que l'examen clinique met en évidence un syndrome d'hypercorticisme surrénalien global. Le chiffre des 17 céto-stéroïdes est de 80 mg., celui des corticoïdes réducteurs de 25 mg. par jour.

Dès lors, on va voir évoluer parallèlement troubles psychiques et endocriniens.

Spontanément d'abord, l'hirsutisme s'atténue de même que les autres signes endocriniens. Après une phase d'excitation maniaque, les troubles psychiques s'amendent, le chiffre des stéroïdes urinaires s'abaisse jusqu'à 20 mg. par 24 heures, mais trois mois plus tard, survient une rechute avec reprise concomittante des désordres psychiques et endocriniens. Le taux des stéroïdes urinaires remonte à 42 mg. Un traitement à la cortisone n'obtient qu'une amélioration relative, puis le malade meurt subitement.

De cette observation, l'auteur tire quelques conclusions il existe, écrit-il, une corrélation directe entre le trouble hormonal et le trouble psychique:

- à un taux hormonal relativement modéré correspond un syndrome maniaque ou hypomaniaque ;
- à un taux exagéré, un syndrome confusionnel.

Les hormones androgènes sont responsables de l'hyperasthénie psychique et de l'hyperactivité, les hormones métaboliques de l'excitation psychique pouvant aller jusqu'à l'état confusionnel.

X. ABELY ajoute que ces constatations sont conformes à celles observées chez les malades soumis à des traitements à hautes doses d'A.C.T.H. ou de cortisone "dans la majorité des cas, écrit-il, il s'agit, en effet, d'un mélange à proportions diverses d'éléments maniaques et d'éléments confusionnels, simulant parfois des syndromes schizophréniques.

Il s'agit là, certes, d'une position extrême mais qui n'en apporte pas moins des données intéressantes sur les corrélations endocrino-psychiatriques.

- B -

B.- En fait, dans la grande majorité des cas de "virilisme pilaire", notamment dans le virilisme pilaire dit "essentiel", de telles corrélations sont beaucoup plus difficiles à établir.

Les troubles psychiques rapportés dans ces observations sont, en effet, des troubles mineurs, avant tout des états dépressifs.

- Ainsi, PRUNTY (113) : "la dépression mentale semble se trouver beaucoup plus souvent dans le groupe des hirsutes".

- LANGERON (85) note que ces malades consultent souvent pour de l'asthénie.

- BISSEL (20) les décrit comme étant pour beaucoup de "pitoyables névrotiques".

Certains auteurs insistent, par ailleurs, sur les troubles du caractère et du comportement.

Sur une série de 50 malades (134) VAGUE relève 43 cas où ces troubles ont un retentissement sur la vie sociale du sujet.

SCHACHTER (121) parle d'un psychisme particulier avec puérilité, état dépressif et relève parfois l'intensité des troubles psychiques par rapport à la discrétion de l'hyperpilosité.

La personnalité de ces malades est bien mise en évidence par DECOURT (43) qui écrit : "Certaines de ces malades sont des "onanistes ou des homosexuelles. Mariées, elles sont souvent frigides "ou se comportant comme des clitoridiennes. En dehors de toute réali-"sation proprement érotique, elles présentent souvent des manifes-"tations névrotiques, des troubles caractériels, des difficultés de "l'adaptation familiale et sociale, des réactions anxieuses que "l'analyse permet de rattacher à des anomalies instinctives."

Certains auteurs, tels CORNIL et LAVAL (46) insistent sur le caractère violent et autoritaire de leurs malades.

Enfin, nous l'avons déjà vu, nombre d'auteurs ont remarqué la fréquence avec laquelle on retrouve un choc affectif ou émotionnel dans les antécédents immédiats d'un hirsutisme (KLOTZ, BUSH et MAHESH (33), KAPPAS (74). C'est également KLOTZ qui a signalé que les poussées d'hyperpilosité étaient souvent en rapport avec une exagération des troubles mentaux et s'accompagnaient d'une élimination accrue des 17 céto-stéroïdes urinaires.

- C -

Plusieurs explications ont été proposées quant à la genèse de ces troubles mentaux. Il semble qu'elles peuvent se grouper en 3 hypothèses principales:

- Les troubles mentaux ne sont que la conséquence des modifications hormonales essentiellement à type d'hyperandrogénie dont l'hirsutisme est le reflet clinique. Une telle hypothèse, et nous l'avons déjà souligné, semble bien s'appliquer en effet aux "virilismes pilaires" de syndromes endocriniens bien définis tels un syndrome de Cushing ou un syndrome adréno-génital. On peut supposer, en effet, comme l'a souligné X. ABELY dans son observation, que l'excès d'hormones androgènes est responsable du désordre mental.

Mais peut-on étendre cette explication aux virilismes pilaires dits "essentiels". Le taux des androgènes est souvent peu élevé, il est même souvent normal. Certes, on parle alors d'hyperandrogénie relative ou encore d'un trouble fonctionnel cortico-surrénalien. On ne peut manquer d'être frappé cependant par la diversité des troubles psychiques observés, dans ces cas ; D'autre part, les traitements à l'A.C.T.H. ou à la cortisone sont actuellement innombrables et souvent à doses très importantes et de longue durée ; ils ne donnent lieu que de façon assez exceptionnelle; il faut le souligner, à des troubles mentaux d'ailleurs non caractérisés. Enfin, dire que l'hyperandrogénie est responsable des troubles mentaux n'explique en rien le mécanisme d'action des androgènes sur de tels troubles.

- La grande majorité des auteurs rattache les troubles psychiques tout au moins ceux de l'hirsutisme idiopathique au caractère inesthétique de cette anomalie. Certes, nous pensons qu'il est fort pénible pour une femme jeune de voir apparaître cette toison, surtout au niveau du visage. Il en résulte souvent chez elle une véritable hantise du miroir. Elle va s'épiler, se raser de plus en plus fréquemment, surveillant la moindre pousse de moustache ou de barbe. Sa vie tant sociale que familiale ou même conjugale peut en être bouleversée. Nous nous demandons seulement si, dans un bon nombre de cas, l'intensité du retentissement inesthétique n'est pas conditionnée par la personnalité du sujet. Nous y reviendrons.

Dernière explication enfin ; troubles mentaux et endocriniens ne sont que des manifestations d'une même perturbation d'origine centrale, c'est-à-dire en fait hypothalamique. C'est déjà l'avis de DUPRE qui suppose un rôle étiologique commun à ces troubles endocriniens dans le développement de l'hypertrichose et des syndromes psychopathiques.

De même pour LAIGNEL-LAVASTINE (82) qui écrit, à propos de l'hirsutisme : "il se pourrait que ce type clinique soit "l'expression psycho-somatique chez la femme d'une perturbation "endocrinienne complexe."

Nous avons déjà évoqué, sur le plan purement endocrinologique, le rôle possible de l'hypothalamus dans la survenue, tout au moins, de certains "virilismes pilaires". Nous pensons personnellement que les troubles mentaux observés dans ces cas viennent étayer cette hypothèse.

Ceci n'exclut d'ailleurs nullement l'incidence éventuelle des troubles mentaux sur l'hirsutisme. Qu'ils apparaissent simultanément, qu'ils précèdent l'hirsutisme, ce qui importe d'abord c'est de situer leur point de rencontre. Pour nous, il s'agit du diencéphale.

C'est du moins ce que nous avons essayé de dégager de nos observations, que nous allons maintenant exposer.

TROISIEME PARTIE

LES OBSERVATIONS

- EXPOSE TECHNIQUE et METHODE D'OBSERVATION ADOPTEE

Nous avons étudié, pour notre thèse, 57 malades que nous vons choisies de la façon suivante :

ons un premier groupe : 27 présentaient un virilisme pilaire ; parmi ces 27 malades, 18 proviennent de l'Hôpital Broussais, c'est-à-dire d'un service d'endocrinologie ; 9 ont été étudiées à la Clinique des Maladies mentales et de l'Encéphale de l'Hôpital Sainte-Anne.

Un deuxième groupe de 27 malades provient du service libre femmes de la clinique du Professeur DELAY. Toutes ces femmes, qui n'ont en commun que des troubles mentaux d'ailleurs fort divers, ont été étudiées systématiquement au fur et à mesure de leur admission à la Clinique à la fois sous l'angle psychique et sous l'angle endocrinien.

Un troisième groupe est représenté par 6 observations d'obésité sans virilisme pilaire, mais présentant des anomalies importantes du stéroïdogramme urinaire et des troubles mentaux.

- I -

Le groupe des virilismes pilaires

Il comprend :

- 18 malades de l'Hôpital Broussais ;
- 9 malades de la Clinique Sainte-Anne, dont 5 proviennent du service fermé et 4 du service libre femmes.

Pour chacune de ces malades, nous avons pris l'observation standard suivante que nous reproduisons ici.

Après avoir noté soigneusement les renseignements d'état civil, notamment l'âge et la situation familiale de la malade, nous faisons préciser les antécédents, notamment l'existence d'une pilosité familiale chez la mère ou les soeurs de la malade. Nous recherchons également les antécédents vésaniques éventuels.

L'observation comporte quatre parties :

re PARTIE : le bilan psychique.

On étudie :

a.- Le début des troubles :

- leurs circonstances d'apparition,
- leur date d'apparition, notamment par rapport au virilisme pilaire,
- leur évolution et les facteurs d'aggravation éventuels.

b.- La nature des troubles mentaux présentés par la malade en s'efforçant d'être aussi exact que possible dans l'appréciation des symptômes au détriment peut-être d'une individualisation trop précise d'entités psychiatriques caractérisées.

c.- Le comportement sexuel, en étudiant :

- la libido,
- l'état des relations sexuelles.

d.- Les traitements psychiatriques, éventuellement pratiqués, et leur action.

e.- Les examens pratiqués, notamment tests mentaux et électro-encéphalogramme, radios du crâne.

e 2ème PARTIE est consacrée au bilan endocrinien :

Elle comporte tout d'abord :

1.- Une étude du virilisme pilaire :

a.- Nous en faisons préciser soigneusement la date d'apparition, notamment par rapport à la puberté et le mode d'évolution.

Nous comparons systématiquement ces données aux données du même ordre relevées pour les troubles menteux.

b.- Puis vient l'étude proprement dite de l'hirsutisme, dont nous faisons préciser :

- le degré , depuis l'hyperpilosité simple jusqu'à l'hirsutisme majeur,
- la localisation , notamment au visage (moustache, barbe, favoris),au thorax (autour des seins),à l'abdomen (losange à pointe ombilicale), au pubis, au dos, à la région péri-anale, aux membres notamment inférieurs (face interne des cuisses en particulier).

c.- Les signes associés ; on a recherché systématiquement :

1.- d'autres signes de virilisation,étudiant

- le morphogramme, selon la technique de DECOURT, notamment le diamètre bi-huméral par rapport au diamètre bi-trochantérien,
- l'aspect des organes génitaux externes, essentiellement clitoris et grandes lèvres à la recherche d'une hypertrophie,
- les seins et aréoles, dont on note respectivement le développement et la pigmentation,
- l'état de la peau est soigneusement noté, particulièrement l 'existence d'acné, d'une peau grasse avec comédons,
- enfin, le timbre de la voix et ses modifications éventuelles.

2.- L'attention se porte ensuite : sur la recherche :

- d'une obésité, dont on note soigneusement le type : diffuse ou à prédominance facio-tronculaire, l'importance, le mode d'apparition,
- de perturbations du cycle menstruel. On en précise la nature : aménorrhée, dysménorrhée, oligo ou spanioménorrhée, la date d'apparition, l'existence ou non de signes d'hyperfolliculinie.

3.- l'éventualité d'autres signes d'hyperborticisme surrénalien est ssoigneusement relevée :

- vergetures,
- asthénie, musculaire,
- ostéoporose,
- hypertension artérielle,
- tendances para-diabétiques, au besoin confirmées par une courbe d'hyperglycémie provoquée.

- Le bilan du virilisme ne saurait être complet sans la recherche d'autres manifestations endocriniennes, notamment thyroïdiennes ou ovariennes dont on fait préciser la date d'apparition par rapport au virilisme pilaire, et les circonstances de survenue. Une attention toute spéciale est portée à la recherche de signes dits de dérèglement hypothalamo-hypophysaires, troubles de la soif, de la diurèse, dérèglement thermique, manifestations "végétatives" telles qu'hypersudation, moiteur des extrémités ... troubles du sommeil , etc...

- Il aurait certes été souhaitable de pratiquer certains examens à titre systématique chez ces malades. Nous ne les avons demandés , et ceci est facilement compréhensible, que lorsqu'ils se sont avérés indispensables. Ainsi :

  - un rétro-penumo-péritoine a été demandé 8 fois chez nos 18 malades de Broussais, 1 fois chez une malade de Sainte-Anne,
  - une coelioscopie a été pratiquée chez 6 de nos malades de Broussais, et chez une malade de Sainte-Anne.

Certains examens ont été pratiqués, mais dans un tout autre but. Nous les signalons au passage :

= métabolisme basal,
= recherche du sexe chromatinien.

ns la 3ème PARTIE :

Sont rassemblées les données de l'examen général comme pour toute observation.

in, dans la DERNIERE PARTIE :

Sont exposés les résultats des explorations biologiques cortico-surrénaliennes.

Il aurait été souhaitable que celles-ci fussent toutes andardisées ; mais un certain nombre d'observations en provenance Broussais sont antérieures à la mise en route de ce travail. n'est que pour les malades en provenance de Sainte-Anne que nous ons pu procéder à des examens standardisés.

Il faut toutefois souligner que tous les examens si riés soient-ils ont été effectués par le même laboratoire, avec s mêmes techniques et ceci quelle que soit la provenance de nos lades.

Notre méthode d'exploration biologique compprte essen-iellement trois examens :

Nous faisons recueillir chez toutes nos malades la totalité des urines de 24 heures, entre 8 h. et 8 h. le lendemain matin. Ces urines sont prélevées et ceci est surtout important pour nos malades de Sainte-Anne, en dehors de tout traitement, notamment neuroleptique. Elles sont recueillies dans un bocal au fond duquel on a déposé au préalable une à deux cuillérées à café de Merseptyl, puis elles sont portées au laboratoire.

- On note soigneusement le volume urinaire qui doit, dans tous les cas, être supérieur à 600 cc.

- Puis, on pratique :

1.- le dosage des 17 céto-stéroïdes totaux : par la méthode de COHEN et SALTER avec extraction à l'éther et coloration de ZIMMERMANN ;

2.- Le dosage des 17 hydroxycorticoïdes, effectué par la méthode de PORTER et SYLBER classique avec hydrolyse enzymatique ;

3.- Le dosage de la D.H.A. est effectué selon la méthode de JAYLE et MALASSIS, exposée dans le Bulletin de la Société de chimie biologique n° 9-10 1958, 40, p. 1349-1373.

A ces examens pourrait-on dire de base qui, dans un certain nombre de cas, ont été répétés à plusieurs reprises, s'ajoutent, surtout chez les malades en provenance de Broussais, d'autres explorations plus poussées de la fonction cortico-surrénalienne :

- épreuve à l'A.C.T.H. par perfusion de 25 mg. d'A.C.T.H. en 8 heures

On recueille la totalité des urines en 24 heures :
= avant l'épreuve,
= le jour de la perfusion,
= 48 heures après la perfusion.

Cette épreuve a été pratiquée chez 11 de nos 18 malades de Broussais et chez un de nos virilismes de Sainte-Anne.

On note soigneusement avant et après A.C.T.H. :
= le taux des 17 céto -stéroïdes
= le taux des 17 hydroxycorticoïdes
= le taux de la D.H.A.

Chez certaines de nos malades de Broussais, ont été pratiquées, en outre :

- une épreuve à la Gonadotrophine chorionique
- une épreuve de freination au cortancyl.

Dans certains cas, on a dosé :
= le prégnandiol
= le prégnanetriol
= la folliculostimuline hypophysaire.

mais ces résultats sont trop peu nombreux et trop divers pour que nous en fassions état.

Nous nous contenterons, pour cette étude, des résultats du dosage des 17 céto-stéroïdes, des 17 hydroxycorticoïdes, de la D.H.A., selon la technique exposée et nous ferons état, tout en sachant qu'elle n'a été appliquée qu'à une partie de nos malades, de l'épreuve à l'A.C.T.H.

- II -

Le groupe des 27 malades du service libre femmes de la clinique des maladies mentales et de l'Encéphale est très différent.

Ce sont 27 malades que nous avons étudiées de façon systématique au fur et à mesure de leur admission à la clinique.

Pour chacune d'entre elles, nous avons fait un bilan clinique tant endocrinien que psychique.

Sur le plan endocrinien, nous avons relevé :

- 4 cas de virilisme pilaire qui sont étudiés dans le groupe des 27 virilismes,
- 6 malades présentant , des troubles endocriniens divers ;
- 16 malades indemnes de perturbations endocriniennes tout au moins apparentes.

Pour chaque malade, avant la mise en oeuvre de tout traitement, nous avons pratiqué l'exploration stéroïdienne standard exposée ci-dessus.

- III -

Le groupe des 6 obésités

Il comporte :

- 2 malades en provenance de Broussais,
- et 4 en provenance de Sainte-Anne.

Pour ces obésités, nous avons pris le même type d'observation que pour chacun des virilismes pilaires.

B - LES RESULTATS DES OBSERVATIONS

Plutôt que de relater par le détail chacune des quelques cinquante observations dépouillées, il nous a semblé préférable de regrouper, de façon synthétique, les constatations tant cliniques que biologiques relevées en suivant le plan d'observation adopté.

- I -

GROUPE DES VIRILISMES PILAIRES EN PROVENANCE DE L'HOPITAL BROUSSAIS

Il est constitué de 18 malades dont l'âge s'échelonne entre 20 et 42 ans.

4 fois existait avec certitude une pilosité familiale chez la mère ou les soeurs de la malade.

1°- SUR LE PLAN DE L'HIRSUTISME :

On peut dire qu'on a observé tous les degrés, depuis l'hyperpilosité simple jusqu'à l'hirsutisme majeur avec collier de barbe, moustache, favoris... Mais dans tous les cas cette hyperpilosité était importante au point d'amener le malade à consulter dans un service spécialisé.

Dans aucun des 18 cas relatés, on n'a pu déceler une étiologie tant ovarienne que surrénalienne. Dans les cas douteux, des examens complémentaires furent pratiqués : rétro-pneumopéritoine chez 8 malades, coelioscopie 6 fois. Tous ces examens s'avérèrent normaux.

On peut donc dire : sous réserve des cas non explorés mais pour lesquels ces examens ne semblaient vraiment pas s'imposer, qu'il s'agit de virilisme pilaire "essentiel".

2°- LE DEBUT DU VIRILISME PILAIRE :

Il est post-puberteire dans 11 cas, entre 12 et 19 ans. Chez 7 malades, il semble à début plus tardif ; pour 3 d'entre

elles se discute le rôle éventuel d'une grossesse dans un cas, d'une tuberculose pulmonaire dans un autre, d'une injection médicamenteuse (Synergon) dans le troisième.

LES SIGNES ASSOCIES :

1.- Les signes de virilisation :

- le plus fréquent semble être une modification du morphogramme dans un sens androïde, 9 cas sur 18, soit 50 %. Cette modification porte, avant tout, sur l'augmentation du diamètre bi-huméral par rapport au diamètre bi-trochantérien,
- de l'acné est notée dans 7 cas,
- la voix est modifiée chez deux de nos malades, avec timbre grave,
- enfin, une modification des organes génitaux externes est relevée 2 fois :
  - dans un cas , il s'agit d'une hypertrophie clitoridienne,
  - dans l'autre, il s'agit seulement d'une hypertrophie des grandes lèvres.

Une calvitie en golfe est notée chez une de nos malades.

2.- L'obésité :

Une certaine obésité, en règle modérée, est relevée chez 5 de nos 18 malades :

- dans 3 cas, il s'agit d'une obésité diffuse,
- dans 2 cas, cette obésité est à prédominance facio-tronculaire.

3.- Les troubles des règles :

Nous n'avons classé, sous cette rubrique, que des perturbations menstruelles majeures :

- ainsi, une aménorrhée que nous avons notée chez 2 de nos malades :

une dysménorrhée franche à type d'oligoménorrhée notée 3 fois

soit 5 malades sur 18.

Par contre, nous n'avons pas voulu tenir compte de simples irrégularités menstruelles avec ou sans syndrome prémenstruel qui sont fréquentes chez nos malades mais par trop banales.

4°- Les signes d'atteinte métabolique :

Chez une seule de nos malades, ont été relevées des vergétures, encore n'avaient-elles pas le caractère habituel des vergétures cushingoïdes ;

- aucune hypertension artérielle, aucun trouble de la glycémie n'ont été notés.

5°- Les autres manifestations endocriniennes :

- deux de nos malades présentaient un goître avec signes discrets d'hyperthyroïdie ;
- chez 5 d'entre elles, notre attention a été attirée par une hypersudation, une moiteur des extrémités, s'accompagnant de sensations brusques de chaleur, notamment au visage, avec souvent tachycardie.
- chez une de nos malades, l'hirsutisme apparu après une 3ème grossesse coexistait avec un goître, une augmentation de poids, des troubles des règles, avec bouffées de chaleur, l'ensemble faisant envisager un syndrome hypothalamo-hypophysaire complexe.
- de même, chez une autre de nos malades, où l'hirsutisme accompagné d'une obésité se constitua quelques années après l'installation de toute une série de troubles :
  - troubles menstruels, troubles digestifs à type d'anorexie avec périodes d'amaigrissement, accès fébriles sans explication, goître avec tremblement, diabète, l'ensemble faisant envisager également une atteinte hypothalamo-hypophysaire que l'on retrouve ici avec netteté dans ces deux cas.

Signalons, enfin, que le sexe chromatinien a été recherché chez 2 de nos malades : dans les 2 cas, il était féminin.

S TROUBLES MENTAUX :

Les troubles mentaux observés chez nos malades sont fort divers, mais disons tout de suite que 17 de nos 18 malades observées dans un service d'endocrinologie présentaient des perturbations psychiques.

- Chez 8 d'entre elles, nous avons pu caractériser une entité psychiatrique définie :

  . une comitialité existant depuis l'âge de 11 ans,
  . une comitialité douteuse avec crises de tétanie,
  . un état dépressif chronique chez une oligophrène,
  . des troubles du comportement chez une déséquilibrée psychopathe,
  . deux cas de névrose hystérique, avec manifestations de "conversion"
  . un cas de névrose obsessionnelle,
  . une hypocondrie délirante.

- Chez les 9 malades restantes, nous n'avons pas caractérisé d'affection psychiatrique particulière, mais nous avons relevé une série de symptômes existant à des degrés divers chez chacune de ces malades.

Ces symptômes, que l'on retrouve d'ailleurs chez nos malades catégorisées du point de vue psychiatrique, nous ont paru suffisamment fréquents ppur être regroupés en un ensemble cohérent.

Ce sont :

. un état d'hyperémotivité et de tension intérieure,

. des tendances anxieuses, avec parfois manifestations d'angoisse,

. une tendance dépressive survenant souvent par accès et s'accompagnant de troubles cénesthésiques variés pouvant, dans certains cas, revêtir une allure hypocondriaque,

. un état d'asthénie et de fatigabilité,

. une instabilité de l'humeur avec irritabilité, difficultés devant les contrariétés ou les contraintes, impulsivité.

Ces troubles s'accompagnent, le plus souvent, d'un cortège somatique, fait de palpitations, de tachycardie, de sensations de crampes épigastriques, de striction pharyngée... , de céphalées ou d'impression de lourdeurs de la tête.

Nous ne pensons pas que ces troubles puissent être rangés dans un cadre bien précis. Certes, on peut invoquer, à propos de tel ou tel d'entre eux, une neurasthénie, un dérèglement émotif constitutionnel, voire une dystonie neuro-végétative.

Le fait important est qu'il existe des corrélations indéniables entre ces troubles psychiques et l'hirsutisme. Certes, le caractère inesthétique de ce dernier a pu entraîner, dans un certain nombre de cas, un retentissement important; mais nous ne pensons pas que cela soit suffisant pour en arriver aux troubles constatés chez celles-ci.

D'ailleurs, dans plus de 50 % des cas étudiés, nous avons pu établir avec certitude l'antériorité des troubles psychiques par rapport à l'installation de l'hirsutisme.

Ces troubles jalonnent déjà l'enfance de ces malades sous l'aspect de traits psychologiques : hyperémotivité, tendances anxieuses, phobies, petits troubles du comportement, instabilité. Bien souvent, ils sont entretenus par des conflits familiaux ou des difficultés d'adaptation à la vie scolaire ou sociale. A l'éclosion de la puberté, ils se majorent considérablement et quand l'hirsutisme s'installe, celui-ci ne fait que les renforcer;

Chez 7 de nos malades, nous avons pu d'ailleurs établir avec précision le rôle déclenchant d'un traumatisme affectif (5 cas), d'un épisode dépressif (2 cas), dans la survenue du virilisme pilaire. L'installation de l'hirsutisme qui a suivi cet épisode critique s'est d'ailleurs accompagnée d'une majoration des désordres mentaux et, dans plusieurs de nos cas, de l'apparition d'autres manifestations endocriniennes: goître, tremblement, dérèglement thermique, troubles de la sudation, perturbations menstruelles, obésité, bref, des symptômes dont le groupement évoque un dérèglement hypothalamo-hypophysaire ; c'est un fait sur lequel nous reviendrons.

Chez 8 autres de nos malades, où nous n'avons pu établir la précession immédiate d'un désordre psychique par rapport à l'apparition du virilisme, nous avons constaté une évolution parallèle, des désordres mentaux et endocriniens, sans qu'il soit possible d'établir la prééminence des uns ou des autres, chaque accroissement de pilosité s'accompagnant d'une recrudescence des troubles mentaux et vice versa.

- II -

GROUPE DES VIRILISMES PILAIRES

en provenance

de la CLINIQUE DES MALADIES MENTALES et de l'ENCEPHALE

Ce groupe est constitué par 9 malades :

- 5 proviennent d'un service fermé, c'est-à-dire qu'elles font l'objet d'un placement en établissement spécialisé ;
- 4 proviennent du service libre.

L'âge des malades varie de 25 à 43 ans.

Une pilosité familiale est retrouvée chez 6 d'entre elles.

L'hirsutisme n'offre rien de caractéristique si ce n'est qu'on peut y observer tous les degrés comme dans le groupe des malades en provenance de l'Hôpital Broussais.

Les explorations de la surrénale par le rétro-pneumo-péritoine, de l'ovaire par la coelioscopie, n'ont été pratiquées que dans un seul cas où le chiffre élevé des 17 céto-stéroïdes, et surtout de la D.H.A., rendait suspecte une cause endocrinienne définie.

L'un et l'autre de ces examens se sont avérés normaux. On peut donc parler comme pour les malades du 1er groupe, de virilisme pilaire "essentiel".

LE DEBUT :

Est post-pubertaire 5 fois sur 9. Il semble tardif chez 4 de nos malades ; 3 fois la notion d'une injection médicamenteuse (hormone mâle ou Progestérone) a été retrouvée.

LES SIGNES ASSOCIES :

a.- Parmi les signes de virilisation, sur les 9 malades, on retrouve 4 fois une morphologie de type androïde. La présence d'acné est notée 5 fois avec peau grasse dans la plupart des cas. Une seule

malade avait une voix grave. Enfin, la modification des organes génitaux externes n'a été relevée qu'une seule fois.

b.- L'obésité est notée chez 2 malades :

- diffuse dans un cas,
- à prédominance facio-tronculaire dans l'autre.

c.- Des troubles menstruels importants sont relevés chez 7 malades sur 9 :

- deux fois il s'agit d'une aménorrhée,
- cinq fois d'une dysménorrhée importante à type surtout d'oligoménorrhée.

d.- aucun signe de la série métabolique n'a été noté.

e.- Les signes endocriniens associés sont, par contre, fréquemment rencontrés :

- chez 1 de nos malades, un goître avec manifestations d'hyperthyroïdie,
- chez 4 autres, de l'hypersudation avec moiteur des extrémités et bouffées de chaleur,
- chez 1 malade, enfin, un syndrome hypothalamo-hypophysaire complexe associant dipsomanie, troubles du sommeil et de l'appétit, évoluant par accès.

- B -

Les troubles mentaux sont tous caractérisés du point de vue psychiatrique.

Parmi nos 5 malades, du service fermé, nous relevons :

- un cas de dipsomanie avec troubles du comportement évoluant par accès,
- une psycho-névrose d'angoisse,
- deux cas de schizophrénie, l'un à forme paranoïde, l'autre à forme hébéphréno-catatonique
- une encéphalopathie dégénérative de nature indéterminée.

Les 4 malades du service libre se répartissent ainsi :

- une névrose hystérique,
- deux cas de déséquilibre psychopathique,
- une psycho-névrose traumatique.

Les désordres mentaux présentés par ces malades sont évidemment fort divers. Nous notons, cependant, la fréquence des angoisses chez 6 de nos malades, qui peuvent aboutir (3 cas) à de véritables raptus anxieux.

Les manifestations que nous avons décrites chez les malades du premier groupe, faites d'instabilité thymique, de tendances anxieuses et dépressives, d'hyperémotivité, de fatigabilité, d'impulsivité, sont retrouvées, mais très majorées, chez au moins 5 de nos malades, en tout cas chez les 4 observées en service libre. D'ailleurs, ce groupe de 4 malades ne diffère guère, sinon par l'intensité des troubles psychiques, du groupe de malades observées à Broussais. Ce sont souvent les mêmes affections psychiatriques caractérisées. C'est souvent le même groupement symptomatique déjà signalé. Chez 3 de nos 9 malades, enfin, nous avons relevé des troubles de la libido à type de tendances à l'inversion sexuelle. Comme pour notre groupe I de malades, nous nous sommes efforcés d'établir une corrélation entre les troubles psychiques et endocriniens :

- Chez une de nos malades, l'hirsutisme semble vraiment avoir eu un retentissement psychique important,
- Par contre, 7 fois sur 9, l'antériorité des troubles psychiques a pu être établie avec certitude, ce qui ne surprend guère étant donnée la forte tendance héréditaire de la maladie mentale,
- Chez 5 de nos malades, l'hirsutisme semble s'être installé après un épisode psychique :
  - 3 fois il s'agissait d'un traumatisme affectif,
  - chez 2 malades, il s'agissait d'un épisode dépressif dont l'un post-puerpéral.

Dans les 2 cas où cette précession n'a pu être établie avec certitude, nous avons noté l'évolution parallèle des troubles mentaux et du virilisme pilaire. Il en était de même d'ailleurs dans les cinq cas précédents.

- III -

GROUPE DE 27 MALADES

étudiées systématiquement au fur et à mesure de leur admission en service libre de la Clinique des Maladies mentales et de l'Encéphale

---

Ce n'est pas tant du point de vue mental que ces malades nous intéressent : toute la gamme des troubles mentaux peut y être décrite. Le seul critère étant que ces troubles ne nécessitaient pas le placement en établissement spécialisé.

Par contre, du point de vue endocrinien, nous avons relevé des constatations fort intéressantes. Sur ces 27 malades :

- 4 présentaient un virilisme pilaire (soit 15 %) : nous les avons étudiées avec le groupe II, mais cette proportion de 15 % nous semble déjà intéressante en elle-même car elle est fort loin au-dessus de celle que l'on peut relever dans une population normale ;
- 6 autres de nos malades présentaient une affection endocrinienne bien caracterisée, nous avons ainsi trouvé :
  - un cas typique et complet de Morgagni-Morel
  - une hyperthyroïdie d'origine centrale,
  - une anorexie mentale,
  - un cas d'obésité diencéphalique post-puerpérale,
  - deux spasmophilies avec pour l'une des manifestations typiques de tétanie.

Si nous groupons ces deux séries de malades , nous pouvons constater que 10 malades sur 27 présentaient un syndrome endocrinien caractérisé soit près de 40 % de nos malades :

Une autre constatation se dégage également. Mis à part le virilisme pilaire sur lequel nous reviendrons d'ailleurs, tous les syndromes endocriniens constatés relèvent d'une origine centrale ou tout au moins peuvent impliquer un dérèglement hypothalamique dans leur génèse.

Les 17 malades restantes ne présentent aucun syndrome endocrinien défini :

- des troubles menstruels importants (aménorrhée, dysménorrhée) sont relevés chez 3 d'entre elles,
- une morphologie androïde est notée chez 2 malades,
- des troubles de la sudation avec moiteur des extrémités sont constatés chez près d'un tiers de nos malades.

Nous avons regroupé plus loin les données des examens biologiques.

- IV -

RESTE LE GROUPE DES OBESITES SANS VIRILISME PILAIRE

mais avec troubles mentaux

Il est constitué de 6 malades :

- 2 proviennent de l'Hôpital Broussais,
- 4 proviennent de la Clinique des Maladies mentales dont une seulement du service fermé.

a.- L'âge de nos malades est compris entre 25 et 31 ans,

b.- L'obésité est en règle diffuse, d'intensité variable, l'une de nos malades pesait jusqu'à 105 kg.

Son installation est post-pubertaire. Dans les années qui suivent celle-ci; aucune ne s'accompagne de signes de la série métabolique.

c.- Les signes endocriniens associés :

- chez 2 malades, nous avons noté une morphologie de type androïde, dans un autre cas, l'obésité faisait partie intégrante d'un syndrome de Morgagni-Morel,
- chez une de nos malades, elle s'est constituée après une grossesse,
- enfin, dans un cas, elle est apparue en même temps qu'un goître avec hyperthyroïdie.

d.- mais le véritable critère clinique qui nous a permis de rassembler ces obésités est l'existence chez nos obèses de troubles mentaux.

Nous avons ainsi identifié :

- 2 névroses hystériques avec pour l'une des symptômes de conversion,
- un cas de psychopathie sur débilité mentale,
- un cas de mythomanie avec conséquences médico-légales ;

dans l'un et l'autre de ces deux cas existaient, en outre, des signes de comitialité à l'E.E.G.

- enfin, chez notre malade présentant le syndrome de Morgagni-Morel, nous avons relevé de petits troubles caractériels avec des signes de la série moriatique.

Chez nos 6 malades existaient, à des degrés divers d'ailleurs, ces symptômes que nous avons déjà essayé de regrouper dans le cas des virilismes pilaires :

- instabilité affective, tendances anxieuses et dépressives, fatigabilité, hyperémotivité, petits troubles du comportement, irritabilité, difficultés d'adaptation sociale.

L'antériorité des troubles psychiques a pu être établie avec certitude chez 3 de nos malades.

Le rôle déclenchant d'un traumatisme affectif ou d'une exacerbation des troubles mentaux a été établi également dans 3 cas.

Ainsi, chez l'une d'elles, l'obésité s'est installée secondairement après que se soit constitué un goître avec hyperthyroïdie, lui-même faisant suite à toute une série de traumatismes affectifs.

Chez une autre de nos malades, l'obésité a succédé à un état dépressif post-puerpéral.

Chez la 3ème, un conflit familial grave a précédé l'apparition de l'obésité.

Tout ceci ne fait qu'accentuer la ressemblance clinique avec les virilismes pilaires s'accompagnant de troubles mentaux et laisse présager une origine commune qui ne peut être que centrale.

C'est ce que viennent confirmer les résultats des explorations biologiques que nous allons exposer.

LES RESULTATS DES EXPLORATIONS BIOLOGIQUES

Nous les avons rassemblés en un tableau récapitulatif III où nous avons indiqué pour chacun des dosages effectués de 17 céto-stéroïdes, D.H.A. et 17 hydroxycorticoïdes, les chiffres extrêmes rencontrés ; la moyenne a été calculée en additionnant les chiffres moyens trouvés pour chaque malade aux différents dosages et en divisant par le nombre de malades (que nous indiquons entre parenthèses, sous chacun des chiffres donnés), chez qui ces dosages ont été faits. Nous reviendrons, à propos de l'interprétation des résultats, sur ce tableau que nous détaillerons plus loin (voir p. 94 à 97)

Eléments tirés de la comparaison de nos observations avec celles rapportées sous le nom de " virilisme pilaire "

1.- SUR LE PLAN CLINIQUE

On peut dire que tous nos cas se rangent dans la catégorie des virilismes pilaires "essentiels", au sens où les auteurs emploient ce terme puisqu'aucune étiologie tant surrénalienne qu'ovarienne, pour ne citer que les principales, n'a pu être mise en évidence, même dans nos cas douteux. Certes, dans quelques-uns de nos cas, nous avons évoqué le rôle possible d'une grossesse ou d'une injection médicamenteuse dans la survenue de l'hirsutisme. Il ne peut s'agir là, à notre avis, que de circonstances déclenchantes ou favorisantes, mais non d'une véritable cause du virilisme pilaire.

L'hirsutisme que nous avons observé chez nos malades n'offre rien de particulier par rapport à ce qui a déjà été décrit. Nous y retrouvons tous les degrés de l'hyperpilosité, la localisation particulièrement significative au visage, sur la ligne blanche de l'abdomen, à la face interne des cuisses, à la région péri-anale. Il nous semble que la remarque de JAILER (70) est fort pertinente qui dit que l'hirsutisme est essentiellement une question d'appréciation de la part de l'observateur.

Sur le début de l'hirsutisme, nous retrouvons, comme tous les auteurs, la fréquence du début post-pubertaire.

Les antécédents de la pilosité familiale nous ont paru un peu moins fréquents que dans l'étude de FERRIMANN (49) (50 %). Nous les retrouvons tout de même chez plus de 25% de nos malades.

Les signes de virilisation associés sont assez peu fréquents sauf l'augmentation du diamètre bi-huméral par rapport au diamètre bi-trochantérien, ce qui est en conformité avec les constatations de ce même auteur portant sur 584 cas et qui est retrouvé chez

près de 45 % de nos malades. En tout cas, nous avons fait la même constatation que BISSEL, WILLIAMS, CALLAWAY... : à savoir que l'intensité dt la distribution de l'excès de pilosité ne sont nullement parallèles aux perturbations endocriniennes.

Parmi les signes associés, l'obésité est relevée à peine dans 30 % des cas, mais on sait que les données sont variables (50 % pour PRUNTY, 20 % des cas pour ALBEAUX-FERNET).

En tout cas, il s'agit d'une obésité diffuse comme tous les auteurs l'ont signalé.

Les mêmes constatations s'imposent en ce qui concerne les troubles menstruels. Nous relevons en effet 30 % de perturbations importantes (aménorrhée, dysménorrhée essentiellement à type d'oligoménorrhée). Ces données sont assez semblables à celles de FERRIMANN qui relève 10 cas d'oligoménorrhée sur ses 53 femmes hirsutes.

Mais deux éléments surtout nous ont semblé ressortir de nos constatations :

- tout d'abord, la fréquence de signes associés endocriniens pouvant faire évoquer un dérèglement hypothalamo-hypophysaire ;
- ensuite, l'importance des troubles mentaux.

Sur le premier point, nous avons mis 3 fois en évidence un syndrome hypothalamo-hypophysaire complexe où l'on trouve associés, à des titres divers, troubles de la régulation thermique, du sommeil, de la soif, de la sudation, prises irrégulières de poids coexistant parfois avec un goître, voire un diabète.

Nous avons signalé, d'autre part, chez près de 10 malades, cette hypersudation avec moiteur des extrémités , ces sensations de chaleur, avec tout ce cortège de manifestations dites "végétatives" pour lesquelles on ne peut s'empêcher d'évoquer une participation hypothalamique, sans compter des troubles tels que l'obésité ou même les perturbations menstruelles pour lesquelles une telle cause peut certainement être invoquée.

Mais la caractéristique de nos observations semble être l'importance des troubles mentaux observés, dans 26 cas sur nos 27 malades. On peut dire évidemment que nous avons choisi nos malades de Sainte-Anne. Il reste tout de même les 18 cas de Broussais pour lesquels nous identifions 17 fois des désordres psychiques.

Nous ne ferons que rappeler ici, car nous les avons déjà évoqués et nous y reviendrons lors de l'interprétation des résultats, les principaux points que nous avons soulignés , c'est-à-dire :

1.- L'individualisation chez 7 de nos malades de Broussais et bien entendu chez nos 9 malades de Sainte-Anne, d'un tableau psychiatrique caractérisé du point de vue nosologique.

2.- L'existence d'un groupement symptomatique retrouvé à des degrés divers mais avec une fréquence remarquable chez presque toutes nos malades et fait surtout d'instabilité thymique, de tendances anxieuses et dépressives, d'hyperémotivité, de fatigabilité, d'impulsivité, gênant l'adaptation sociale et s'accompagnant d'un cortège somatique de tachycardie, palpitations, cénesthésies les plus diverses...

3.- L'antériorité des troubles psychiques par rapport à l'apparition de l'hirustisme, établie avec certitude chez plus de 60 % de nos malades .

4.- La survenue de l'hirustisme après un traumatisme affectif ou un épisode mental tel un accès dépressif, retrouvée chez près de 50 % des malades.

5.- Enfin, l'évolution parallèle des troubles psychiques et du virilisme pilaire, chaque poussée d'hyperpilosité étant accompagnée d'une recrudescence des désordres mentaux et inversement.

Eléments tirés de la comparaison des différents groupes de malades sur le plan clinique.

1°- Pour le groupe des virilismes de Sainte-Anne :

Nous noterons seulement sur le plan endocrinien la plus grande fréquence des troubles des règles (5 malades sur 9) mais ceci n'a rien pour nous surprendre étant donnée la fréquence de ces troubles constatée dans les services psychiatriques. Par ailleurs, l'hirsutisme ne nous paraît pas offrir de particularités tant par comparaison avec les malades de Broussais qu'entre les 2 catégories de malades de Sainte-Anne service libre et service fermé.

Des signes de dérèglement hypothalamo-hypophysaire sont également notés. Leur fréquence semble être égale à celle du groupe des malades de Broussais.

Quant aux troubles mentaux, nous avons vu qu'ils étaient fort divers. Leur gravité ne nous a pas paru conditionner l'intensité du virilisme pilaire.

2°- En ce qui concerne le groupe des 27 malades du service libre femmes :

Nous avons été frappés surtout par la fréquence des troubles endocriniens observés.

- puisque 4 d'entre elles, soit 15 %, présentaient un virilisme pilaire
- et 6 autres un syndrome endocrinien caractérisé

chacun de ceux-ci pouvant être rattaché à une cause centrale, c'est-à-dire en fait diencéphalique.

3.- Le dernier groupe :

celui des obésités sans virilismes mais avec troubles mentaux , nous semble surtout offrir une analogie frappante avec le virilisme pilaire. Au symptôme près; obésité dans un cas, virilisme pilaire dans l'autre, c'est le même tableau clinique, les mêmes signes endocriniens associés, les mêmes symptômes psychiques, les mêmes circonstances de survenue : traumatisme affectif, grossesse, conflits familiaux ...

On ne peut s'empêcher de penser qu'il s'agit également de la même cause, c'est-à-dire d'une perturbation d'origine centrale.

Eléments tirés des résultats biologiques par rapport à ceux observés dans les cas habituels de " virilisme pilaire "

Nous n'en donnerons qu'un aperçu car nous nous proposons de revenir en détail, lors de l'interprétation des résultats sur chacun des points importants, que nous soulignons ici :

- Les taux des 17 céto-stéroïdes nous semblent conformes avec ceux relevés dans la plupart des observations, c'est-à-dire une élévation modérée, avec des chiffres extrêmes très distants.

- Le taux élevé de D.H.A. non seulement en valeur absolue, mais en pourcentage nous semble une constatation assez inédite (bien que déjà donnée en particulier par JAYLE , MALASSIS et PINAUD.)

  Le taux normal est, en effet, de 1 à 2,2 mg. en valeur absolue et le pourcentage moyen de 12 % sans dépasser 14 à 15 % dans les conditions physiologiques.

  Un point à signaler : la netteté de cette anomalie biologique chez nos malades viriles de Sainte-Anne notamment celles en service fermé.

- Par contraste avec cette augmentation de la D.H.A., un taux remarquablement normal dans tous les groupes étudiés des 17 hydroxycorticoïdes.

- Une réactivité à l'A.C.T.H. sensiblement normale pour les 17 céto-stéroïdes et les 17 hydroxycorticoïdes.

  , par contre, nettement augmentée en ce qui concerne la D.H.A.

Enfin, en ce qui concerne les deux groupes de malades non viriles étudiées :

1.- Une constatation très intéressante concernant les malades mentales du service libre femmes :

- celle d'un pourcentage élevé en valeur absolue et relative de la D.H.A., comme dans les cas de virilisme pilaire, mais ici avec des taux globaux de 17 céto-stéroïdes urinaires sensiblement normaux.

2.- Enfin, dans le groupe des obèses non viriles, avec troubles mentaux, des résultats biologiques très semblables en tous points à ceux observés dans les virilismes pilaires avec troubles mentaux, ce qui ne fait que confirmer l'impression clinique d'un trouble analogue ou du moins de même origine.

QUATRIEME PARTIE

INTERPRETATION DES RESULTATS

A.- LES CORRELATIONS ENDOCRINO-PSYCHIATRIQUES.

Etat actuel de la question à travers les travaux récents :

Les problèmes d'endocrino-psychiatrie ont suscité des travaux innombrables : ils ont passionné de nombreux psychiâtres, notamment, qui pensaient trouver dans ces corrélations, peut-être de façon prématurée, une solution étiologique à certaines maladies mentales.

Ainsi KRAEPELIN attendait de l'Endocrinologie qu'elle fournisse la solution pathogénique et thérapeutique de certaines maladies mentales.

FREUD, lui-même, exprime à plusieurs reprises les mêmes espoirs.

Il faut bien dire que ceux-ci n'ont guère été confirmés toutau moins en ce qui concerne des maladies telles que la schizophrénie par exemple. Nous y reviendrons.

Actuellement, c'est aux travaux de BLEULER (23) (1955), de REISS (118), de MAYER GROSS, SLATER et ROTH (1954) que nous nous adressons pour faire le point sur cette question.

Il est hors de doute que les hormones ont une action sur l'état mental des sujets. Il n'est que de rappeler la grande fréquence des désordres mentaux aux périodes de grands déséquilibres endocriniens : puberté, ménopause, grossesse. L'effet psychique d'hormones telles que les hromones thyroïdiennes ou la cortisone est maintenant bien établi. Mais l'action hormonale ne s'exerce pas de façon isolée, elle s'intègre plutôt dans un circuit à plusieurs relais, qui concourent finalement à maintenir l'équilibre biochimique de l'organisme.

SELYE, dans sa théorie de l'adaptation, expose le premier cette conception : il faisait jouer un rôle majeur à l'axe hypophyse antérieure-surrénale dans la réponse à un "stress" donné.

BADRICK, BRIMBLECAMBLE et REISS (118) (1955) ont insisté récemment sur un rôle similaire qui serait dévolu au couple hypophyse antérieure-thyroïde.

Tout ceci n'a pour but que de montrer le rôle majeur des glandes endocrines dans la regulation de l'équilibre biologique général de l'organisme.

C'est conformément à ce mode d'action et en suivant un processus analogue qu'une perturbation endocrinienne peut avoir un retentissement psychique et inversement.

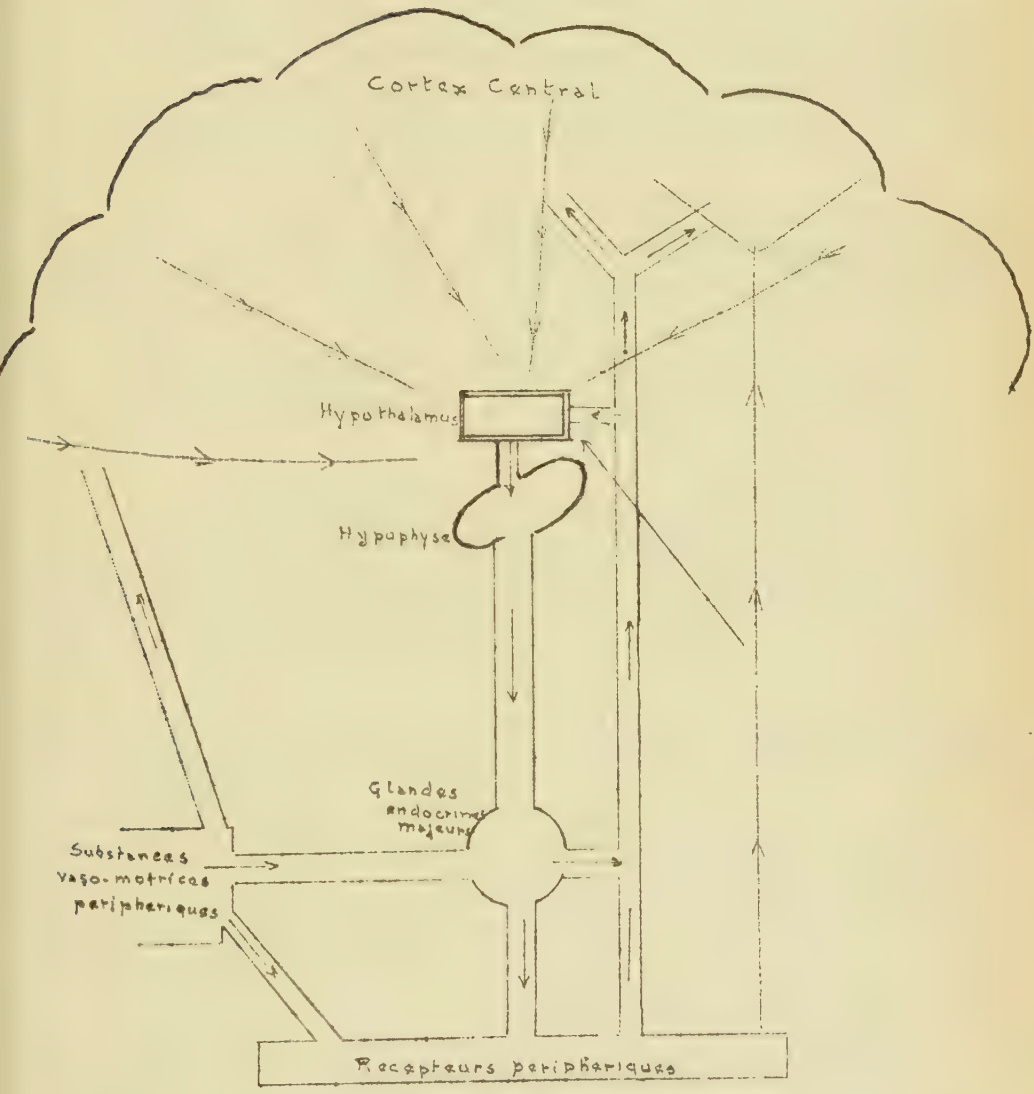
Ainsi, d'après REISS, les émotions, les traumatismes psychiques peuvent par exemple, par l'intermédiaire de l'hypothalamus, déterminer une réponse hypophysaire qui aboutit à une modification dans la secrétion des hormones trophiques ; cette modification quantitative agit par retour sur les fonctions cérébrales créant ainsi un cercle vicieux.

Nous donnons, ci-après, inspiré de REISS, le schéma de ce circuit (Tableau IV).

Nous voyons ainsi que l'incitation peut provenir de n'importe quel point du circuit, que ce soit au niveau des récepteurs périphériques, au niveau des glandes endocrines, soumises au contrôle de l'hypophyse antérieure, que ce soit au nivrau de l'hypophyse elle-même, de l'hypothalamus ou encore des centres du cortex cérébral.

Le même dysfonctionnement peut ainsi être provoqué aussi bien par un désordre surrénalien que par un dérèglement hypothalamique, ou encore par une affection mentale caractérisée, mais certains points sont à préciser:

CIRCUIT INSPIRÉ DE REISS



- TABLEAU IV -

a.- Certains relais ne sont pas indispensables. Ainsi, récemment, on a pu montrer que certaines réactions endocriniennes à un "stress" donné étaient obtenues à un même degré chez des animaux hypophysectomisés et chez des animaux de contrôle.
BADRICK, BRIMBLECAMBLE et REISS (1955).

b.- D'autre part, certains relais peuvent être sautés, ou bien peuvent réagir avec plus ou moins d'intensité. On peut ainsi concevoir qu'un évènement générateur de perturbations psychiques peut entraîner des modifications de l'équilibre endocrinien, sans que celles-ci ne donnent lieu à un tableau clinique caractérisé.

Ici, en effet, intervient un autre élément : la prédisposition ; celle-ci peut jouer à chacun des relais notamment au niveau des glandes endocrines. Mais ce facteur est particulièrement net à deux niveaux :

- au niveau cortical : c'est la prédisposition mentale,
- au niveau périphérique : c'est la sensibilité particulière des récepteurs.

On comprend ainsi qu'un même traumatisme psychique, une même situation critique aient pour conséquence chez l'un : l'apparition d'un goître, chez l'autre des perturbations menstruelles qui, à leur tour, ont un retentissement psychologique particulier, fonction de la personnalité du sujet.

Ce rôle de la personnalité pré-morbide semble capital dans le déterminisme d'une part, dans l'aspect d'autre part du désordre mental observé.

BLEULER (1954) a même écrit que des lésions cérébrales identiques peuvent provoquer chez des personnalités différentes des symptômes psycho-pathologiques différents.

Rappelons que Mary O'MALLEY (103) avait écrit dès 1918 : il n'y a pas de réaction mentale définie associée avec les endocrinopathies, la personnalité de l'individu détermine le conflit psychologique .

Cette conception est développée par BLEULER qui ne trouve pas de différence par exemple entre les troubles psycho-pathologiques accompagnant le syndrome de Cushing et la maladie d'Addison.

REISS et Coll. (1954) trouvent à la fois des hyper- et des hypothyroïdies dans des états dépressifs de même aspect clinique; de même dans la schizophrénie où les troubles endocriniens les plus divers et les plus opposés peuvent s'observer.

La conclusion de tous ces faits est tirée par BLEULER (22-23) qui écrit : "il n'y a pas de réaction psychologique spécifique à un trouble endocrinien donné."

Le même auteur précise, en outre, que les troubles mentaux observés dans les affections endocriniennes aiguës doivent être rangés dans le cadre de la réaction exogène aiguë au sens de BOENHOFFER ; les troubles mentaux observés au cours de maladies endocriniennes sévères chroniques sont à rapprocher des troubles mentaux constatés au cours de lésions cérébrales diffuses et chroniques et doivent être rassemblés sous la dénomination commune de "Psychosyndrome amnestique".

Ce psychosyndrome endocrinien dépend largement de la personnalité du sujet, de sa constitution, de ses dispositions, des facteurs du développement et des influences auxquelles la personnalité a été soumise (BLEULER). C'est à des conclusions analogues qu'aboutissent des auteurs tels que MARZI et THEODORI (99) qui ont étudié la personnalité psychique des sujets dans divers syndromes endocriniens.

Etudiant par exemple la personnalité psychique de 3 sujets présentant un syndrome de Cushing, les auteurs écrivent que dans aucun de leurs cas il n'existe de psychose définie ; les traits communs présentés par leurs malades sont une tendance dépressive, une impulsivité exagérée, un substratum névrotique caractérisé par des états d'anxiété et d'inhibition.

Les auteurs en concluent que les modifications psychiques induites par la maladie endocrinienne (syndrome de Cushing en l'occurence) doivent être rattachées à la personnalité antérieure du sujet.

En est-il de même de la réciproque ? Autrement dit, quelle signification devons-nous accorder aux troubles endocriniens observés chez les malades mentaux ?

Les travaux sur cette passionnante question sont innombrables. Sur le seul chapitre de la schizophrénie, pour ne prendre qu'un cas bien précis, ils donnent lieu à des controverses sans fin.

- BLEULER (24), par exemple, ne retrouve de perturbations hormonales que chez une minorité de schizophrènes.

- Pour MAYER GROSS, SLATER et ROTH : "Thyroïde, Glandes sexuelles, Cortico-surrénales, Hypophyse ont toutes été suspectées comme lieu primitif de la perturbation, mais sans aucune conclusion solide".

Pour nous en tenir à la seule fonction cortico-surrénalienne, les résultats observés sont déjà fort discordants. Nous n'en donnerons qu'un aperçu :

- Ainsi, pour PINCUS (110) il existe, chez le schizophrène, un trouble dans le fonctionnement cortico-surrénalien. Celui-ci est caractérisé :

  - à la fois par une hyperfonction relative que traduit l'élévation du taux des 17 céto-stéroïdes urinaires et l'augmentation relative de la D.H.A.,

  - et par une hypofonction relative que traduit la diminution du taux des corticoïdes urinaires.

  Il existe, d'autre part, une diminution dela réaction surrénalienne au "stress" mise en évidence par l'épreuve à l'A.C.T.H. et dont l'auteur fait un test de pronostic.

- Pour CAVALCA et ROSSINI, le trouble essentiel réside dans une augmentation de la fraction β des 17 céto-stéroïdes.

- GOTTLIEB et Coll. trouvent de leur côté que la D.H.A. est diminuée et de plus qu'il existe parmi les stéroïdes une substance non identifiée et non retrouvée chez le sujet normal.

Mais pour tous les auteurs précités, qu'il s'agisse d'hyper ou d'hypofonction, de moindre réactivité à la stimulation, de rupture d'équilibre entre les différentes fractions stéroïdiennes, il existe chez les schizophrènes un trouble de la fonction cortico-surrénalienne.

Toute opposée est l'opinion d'autres auteurs :

- ALTSCHULE (1953) pense ainsi que la fonction surrénalienne est normale chez le schizophrène ; de même que la réaction au "stress" et que l'exnrétion des 17 céto-stéroïdes urinaires au repos ;

- LINGJAERDE (92) de son côté ne voit pas de différence dans l'élimination des stéroïdes entre sujets normaux et schizophrènes, ni d'ailleurs entre schizophrènes et autres malades mentaux . BLISS,(26) étudiant le taux des corticoïdes du sang selon la méthode de NELSON et SAMUELS, au repos et après "stress" divers, conclut que la réactivité hypophysaire et du cortex surrénalien est identique chez les schizophrènes chroniques et les sujets normaux.

La diversité de ces réponses tient peut-être au moins en partie au caractère hétérogène de tout groupe de malades que l'on rassemble sous une étiquette aussi vaste que celle de schizophrénie.

Aussi, les études faites sur des malades mentaux regroupés non plus selon une entité psychiatrique telle qu'une schizophrénie ou une psychose maniaco-dépressive, mais selon la symptomatologie qu'ils présentent, donnent-elles des résultats sans doute plus valables.

LINGJAERDE (92) étudie ainsi dans un travail récent, la fonction cortico-surrénalienne chez un groupe d'aliénés mentaux.

L'excrétion des 17 cétostéroïdes est normale chez 52 % de tous ses malades, elle est remarquablement basse chez 30 %, remarquablement haute chez 12 %, elle présente de grandes variations chez 7 % d'entre eux.

L'excrétion basse lui semble en rapport avec les formes catatoniques et stuporeuses de la schizophrénie et avec les syndromes dépressifs comportant inhibition et stupeur que l'auteur dénomme :

"syndromes avec réduction de la vitalité et de la capacité de réagir."

L'excrétion élevée lui semble associée en particulier avec la phase active de la schizophrénie et avec des syndromes comportant anxiété, perplexité, tension intérieure, éléments qui, d'après l'auteur, ressortent de la réaction d'alarme de SELYE.

Interprétant ces faits, LINGJAERDE fait même de la phase active de la schizophrénie un syndrome d'alarme au sens de SELYE et ajoute que les schizophrénies malignes chroniques peuvent être regardées comme des maladies de l'adaptation.

Dans le même ordre d'idées, BATT, KAY et REISS (15) étudient les variations des réponses cortico-surrénaliennes chez le schizophrène et le sujet normal et aboutissent aux convulsions suivantes :

- les taux d'excrétion des 17 céto-stéroïdes varient davantage chez le schizophrène que chez le sujet normal, notamment chez le schizophrène paranoïde qui montre un taux d'excrétion plus élevé. L'auteur ajoute : "ceci est à rapprocher de l'observation suivant laquelle l'hypertrichose est plus fréquente chez les femmes souffrant de schizophrénie paranoïde.

- il y a corrélation entre l'excrétion des 17 céto-stéroïdes et l'état mental du patient : des taux élevés d'excrétion sont souvent associés à un comportement difficile ou agressif.

Les mêmes constatations sont faites par BLISS et MIGEON (26) . Ceux-ci trouvent un taux d'excrétion des 17 céto-stéroïdes nettement plus élevé chez leurs malades mentaux vus en période aiguë (en majorité des schizophrènes) que chez leurs schizophrènes chroniques où le taux des 17 céto-stéroïdes ne diffère guère de celui du sujet normal.

L'auteur établit même une cote d'anxiété par rapport au chiffre d'excrétion des 17 céto-stéroïdes.

Tout ceci nous permet de conclure avec REISS : "de même qu'aucune entité psychiatrique n'est spécifique d'une mala-"die endocrinienne donnée, de même aucune perturbation endocrinienne "n'est spécifique d'une maladie mentale caractérisée."

Bien plus que la maladie mentale elle-même, c'est aux symptômes présentés par le malade que semblent correspondre les désordres endocriniens ; dans la première partie de ce chapitre, nous avons vu comment s'exerçait l'influence perturbatrice des émotions et traumatismes psychiques sur le fonctionnement endocrinien. A fortiori, doit-on s'attendre, chez des sujets présentant des troubles névrotiques et psychotiques sévères, à des perturbations de cet équilibre ; et ce n'est pas la dysfonction d'une glande prise isolément, mais bien plutôt des modifications de cet équilibre dans son ensemble, sans préjuger du sens de la dysfonction, qui doivent être considérés. Mais il est bien certain que la thyroïde notamment et la surrénale sont , au premier chef, intéressées.

C'est dans ce sens qu'on peut parler de corrélation étroite entre troubles mentaux et troubles endocriniens.

A l'appui de ces hypothèses, il faut citer les observations déjà nombreuses relatant le retour à l'équilibre endocrinien lorsque l'état mental s'améliore.

REISS (119) a étudié ainsi chez plus de 400 malades mentaux l'activité thyroïdienne par la méthode de fixation à l'iode radio-actif. Il trouve une corrélation étroite entre, d'une part, le retour à une activité thyroïdienne normale (lorsque celle-ci était perturbée) et, d'autre part, une amélioration des troubles mentaux quelque soit, d'ailleurs, le traitement appliqué (électro-choc, insuline...) Inversement, l' activité thyroïdienne reste anormale chez les sujets non améliorés mentalement par le traitement.

On pourrait citer également le retour à une menstruation normale chez les anorexiques mentales, qui est souvent parallèle à l'amélioration de leur état psychique.

Les mêmes constatations peuvent être faites en ce qui concerne les obésités endogènes (GILBERT-DREYFUS).

Un bon exemple nous est fourni par l'observation déjà rapportée de X. ABELY (1) où, à l'amélioration des troublrs psychiques, correspondait une baisse du taux des 17 céto-stéroïdes urinaires, et inversement.

Le Professeur Agrégé BRICAIRE a bien voulu nous signaler les cas de deux malades présentant un virilisme pilaire avec excrétion élevée des 17 céto-stéroïdes urinaires, et s'accompagnant de troubles mentaux notamment d'un état dépressif.

Ces deux malades furent soumises à titre ambulatoire à un traitement par l'Imipramine qui entraîna une amélioration rapide de l'état dépressif, tandis que l'on voyait baisser de façon spectaculaire le chiffre des 17 céto-stéroïdes urinaires.

Personnellement, nous avons observé à la Clinique des Maladies mentales le cas d'une malade dont nous nous proposons de rapporter en détail l'observatipn à la fin de ce travail, mais que nous résumons déjà ici :

= Il s'agit d'un virilisme pilaire avec des taux d'excrétion des 17 céto-stéroïdes et du D.H.A. tels qu'ils pouvaient faire envisager un processus tumoral. Cette malade présentait, en outre, une psychonévrose d'angoisse avec peur panique de la mort, ayant motivé son internement dans le service. Après 3 mois de traitement par les neuroleptiques, type chlorpromazine, nous avons eu la surprise de voir les taux de stéroïdes urinaires ramenés à des chiffres sensiblement normaux, ce qui correspondait d'ailleurs à une véritable transformation clinique de son état mental.

B.- ESSAI D'INTERPRETATION DES RESULTATS

SUR LE PLAN CLINIQUE :

Nous avons été frappés, dans nos observations, par la fréquence des troubles mentaux présentés par nos malades et de leur antériorité par rapport à l'installation de l'hirsutisme.

A la lumière des données que nous venons de passer en revue, il est permis d'établir une corrélation entre ces deux sortes de perturbations.

On peut penser, en effet, que le trouble endocrinien, en l'occurence l'hirsutisme, est la conséquence ou tout au moins accompagne le trouble mental ; celui-ci à l'époque plus particulière

où l'équilibre endocrinien est très instable, c'est-à-dire à la puberté (mais nous avons vu également l'incidence de la grossesse dans quelques observations), va précipiter cette instabilité. L'hirsutisme ne serait ainsi que l'expression clinique majeure de ce déséquilibre, d'ailleurs non la seule. Nous avons vu, en effet, la fréquence de signes endocriniens associés, perturbations menstruelles, obésité, goître, troubles végétatifs divers...

Quant au trouble psychique, si nous avons pu caractériser chez un certain nombre de nos malades une entité psychiatrique donnée, nous ne pensons pas que l'hirsutisme puisse être spécifique de telle ou telle affection mentale.

Ce que nous avons relevé et sur lequel nous insistons c'est cet ensemble de symptômes groupant tendances anxieuses, état dépressif, hyperémotivité, cénesthésies variées, petits troubles du comportement à type d'irritabilité... instabilité de l'humeur. Ces symmtômes nous les retrouvons chez la plupart de nos malades de Broussais, nous les retrouvons très majorés, sous l'aspect par exemple de manifestations d'angoisse sévères, chez certaines de nos malades de Sainte-Anne.

Faut-il les regrouper dans une constitution particulière et notamment la "constitution émotive" selon DUPRE, avec tout son cortège somatique qui caractériserait ainsi la personnalité de ces malades ? Faut-il y voir des éléments du syndrome d'alarme de SELYE, comme le souligne LINGJAERDE. Nous verrons plus loin l'autre interprétation que l'on peut en donner.

Il semble bien, en tout cas, que ces troubles à la fois préexistent et soient majorés par les divers incidents tant psychiques qu'endocriniens, qui jalonnent avec une fréquence particulière les observations de nos malades.

LE ROLE D'UN "STRESS" EMOTIONNEL dans le declenchement ou l'exagération dd l'hirsutisme semble patent dans plus de 8 observations.

ALBRIGHT, d'ailleurs, lui fait jouer un rôle déterminant quand il écrit : "le substratum biologique de l'hirsutisme "dit idiopathique est une réponse de la surrénale au stress plus "grande que chez la femme normale".

C'est également l'opinion formulée par KAPPAS, MAHESH et BLISS ; bien que leurs conceptions pathogéniques de l'hirsutisme soient fort divergentes, tous font jouer au "stress" psychologique un rôle majeur dans la survenue de celui-ci.

Est-ce à dire que l'hirsutisme doive être considéré comme une simple modalité particulière de la réaction d'adaptation ? Il représenterait, sur le plan endocrinien, ce que les symptômes précités représentent sur le versant psychique, ou tout au moins, il constituerait la traduction clinique du déséquilibre endocrinien ainsi créé. Il semble, cependant, qu'une telle interprétation ne soit pas conforme, sur le plan biologique, avec les constatations que nous relevons dans le virilisme pilaire.

Ce que nous constatons, en effet, c'est avant tout une augmentation du taux d'excrétion des 17 céto-stéroïdes et notamment de la D.H.A. Or, l'action du stress au niveau de la surrénale porte, avant tout, sur la fraction cortisolique des hormones comme le montre l'élévation marquée des 17 hydroxycorticoïdes lors de l'épreuve à l'A.C.T.H. Dans nos observations, le chiffre des 17 hydroxycorticoïdes s'avère remarquablement normal par comparaison avec celui des 17 céto-stéroïdes et de la D.H.A. ; mais nous savons que la question des précurseurs stéroïdiens est fortement controversée, de même que celle de la stimulation hypophysaire des différentes fractions hormonales de la cortico-surrénale.

Quoiqu'il en soit, nous pensons que la constatation de troubles mentaux au cours des virilismes pilaires n'est pas simple coïncidence et qu'au contraire, ceux-ci jouent souvent un rôle déterminant dans l'installation de ce virilisme.

Reste à savoir comment s'articule cette corrélation, autrement dit, à quel niveau de l'organisme se situe le point de rencontre de ces deux séries de troubles. Le rôle majeur des traumatismes affectifs, du stress émotionnel nous l'avait déjà fait présager. Ce ne peut être que le diencéphale ou plus précisément l'hypothalamus.

Situé à l'union du système nerveux, de la vie végétative et de la vie de relation, en étroites connexions avec l'hypophyse et par elle avec tout le système endocrinien, le diencéphale représente un carrefour neuro-endocrinien qui joue un rôle important dans la régulation des fonctions instinctivo-affectives (DELAY)(45). Ce rôle a

été vérifié par les observations de neuro-chirurgiens tels FOERSTER et GAGEL qui, au cours d'interventions sur l'hypothalamus, ont reproduit expérimentalement chez l'homme tout le syndrome maniaque avec son hyperthymie euphorique, son exubérance émotionnelle, sa fuite des idées, sa logorrhée. Par la suite, d'autres observateurs comme FULTON, BAILEY, CUSHING, cités par DELAY (48) ont confirmé ces constatations. On ne s'étendra pas sur ces notions actuellement bien admises et qui aboutissent à la conclusion suivante : le diencéphale joue un rôle de premier plan dans les perturbations thymiques et ses altérations lésionnelles ou fonctionnelles sont souvent à l'origine de dérèglements de l'humeur.

Altérations lésionnelles en effet, mais aussi fonctionnelles car les explorations anatomiques portant sur l'hypothalamus restent, en règle, négatives dans les deux grandes psychoses que caractérise le dérèglement de l'humeur , à savoir :

. la psychose maniaco-dépressive,
. la schizophrénie.

On peut alors penser dans ces cas qu'il s'agit d'un dérèglement fonctionnel des centres régulateurs diencéphaliques, inscrit dans la constitution psychobiologique de ces sujets et qui se transmet héréditairement (DELAY). Le rôle du diencéphale nous paraît ainsi fondamental dans le déterminisme des troubles psychiques notamment de ceux ayant trait à des dérèglements de l'humeur. Mais l'extrême richesse des connexions hypothalamiques, notamment avec le cortex frontal, doit rendre très circonspect dans cette interprétation.

L'hypothalamus est-il le siège des perturbations génératrices du syndrome, n'est-il qu'un chaînon intermédiaire ? L'important pour nous est qu'il se situe au carrefour des troubles psychiques et endocriniens. C'est lui qui donne l'unité du syndrome associant troubles psychiques et endocriniens.

Si l'on compare les troubles mentaux observés chez nos malades avec ceux que nous venons d'évoquer et qui relèvent d'une perturbation hypothalamique, une première constatation s'impose.

Nous n'avons que fort peu de grandes psychoses, telle une psychose maniaco-dépressive ou une schizophrénie. Par contre, il nous a semblé que notre ensemble symptômatique, si fréquemment retrouvé chez nos malades, pouvait s'intégrer dans les perturbations instinctivo-affectives dont DELAY fait de l'hypothalamus le centre

régulateur. Que l'on se souvienne seulement de l'hyperémotivité de ces malades, de leurs tendances dépressives, leur instabilité d'humeur, de leur état de tension intérieure, sans oublier le cortège somatique de palpitations, moiteur et hypersudation des extrémités, troubles cénesthésiques divers ... pour ne citer que les troubles les plus banaux.

On peut encore aller plus loin et parler de dérèglement hypothalamique constitutionnel comme le laisserait supposer l'intégration de ces troubles dans la personnalité de nombre de nos malades. Mais on peut évoquer aussi à leur sujet le retentissement hypothalamique d'une maladie mentale caractérisée. Il pourrait en être ainsi chez un certain nombre de malades qui présentaient des affections psychiatriques bien définies, telles une névrose hystérique ou obsessionnelle, une comitialité, un déséquilibre psychopathique.

Tout ceci reste encore assez hypothétique, mais nous avons voulu montrer ainsi que les troubles présentés par nos malades pouvaient être rattachés, au moins dans un certain nombre de cas, à une perturbation hypothalamique constitutionnelle ou acquise.

Les mêmes constatations peuvent être formulées en ce qui concerne les troubles endocriniens, en l'occurence le virilisme pilaire.

Nous avons déjà évoqué les virilismes d'origine centrale : ils sont indiscutables, des constatations anatomiques en font foi, de même que l'existence d'autres signes endocriniens associés, notamment ceux ayant une signification de dérèglement hypothalamo-hypophysaire.

Il nous faut cependant préciser par quel mécanisme une perturbation hypothalamique peut conduire à un trouble endocrinien précis tel qu'un virilisme pilaire.

ROLE EVENTUEL DE L'HYPOTALAMUS DANS LA SURVENUE DE L'HIRSUTISME

L'hypothèse la plus simple et la plus probable est une action de l'hypothalamus sur le cortex surrénal par l'intermédiaire de l'hypophyse dont nous savons les connexions étroites avec l'hypothalamus.

Comme l'écrit BUGE (31), dans sa thèse : l'action du diencéphale se traduit en clinique essentiellement par l'intermédiaire de l'hypophyse qu'il s'agisse de lésions encéphaliques, de formations tumorales ou de simples troubles fonctionnels comme il en existe peut-être dans les endocrinopathies d'origine psychique.

Dans le cas du virilisme pilaire, cette action hypothalamique aboutirait à un hypercorticisme surrénalien portant essentiellement sur la fonction androgénique.

Nous avons vu les inconnues que laisse subsister cette hypothèse pourtant la plus plausible :

1.- D'abord en ce qui concerne la nature de la stimulation hypophysaire.

S'agit-il de la corticotrophine ou A.C.T.H., de la gonadotrophine ou d'une action conjuguée des deux ? Doit-on faire appel, comme le suggère PRUNTY, à un facteur stimulant accessoire assurant, à partir de la puberté, le contrôle de l'équilibre des stéroïdes androgéniques, facteur qui serait sous la dépendance de l'hypothalamus?

2.- Sur la nature même du trouble surrénalien provoquant le virilisme pilaire.

Certains y voient une hyperandrogénie par secrétion exagérée de susbtances androgènes, telles l'androstérone, l'étiocholanone ou la déhydroepiandrostérone.

Pour d'autres, c'est une hyperandrogénie relative qui est en cause par élévation du rapport androgènes/oestrogènes.

Faute de trouver les stéroïdes responsables de la poussée pilaire, on invoque, dans certains cas, l'insuffisance actuelle des techniques d'exploration.

Nous avons vu enfin que certains auteurs, par analogie avec le désordre biologique constaté dans l'hyperplasie congénitale des surrénales, mettent en cause une viciation du métabolisme stéroïdien.

Quoiqu'il en soit de ces hypothèses, aucune ne semble incompatible avec une action hypothalamique s'exerçant par l'intermédiaire de l'hypophyse sur le cortex surrénalien et aboutissant à une anomalie de la fonction androgénique.

: Il reste toutefois une dernière hypothèse : celle où la fonction androgénique paraissant sensiblement normale, on invoque alors un trouble de la réceptivité du follicule pileux à l'action hormonale.

Certains auteurs, SCHAERER, GAUPP, puis ROUSSY et SPATZ, cités par BUGE (31) n'ont pas hésité à admettre l'existence d'une hormone hypothalamique qui influencerait directement les récepteurs périphériques. Actuellement, il semble que cette hypothèse ne puisse guère être retenue. Par contre, une action directe de l'hypothalamus sur les récepteurs s'exerçant par voie nerveuse semble probable.

De nombreuses voies afférentes partent de l'hypothalamus en empruntant le tronc cérébral. Les unes appartiennent au système tangentiel péri-ventriculaire et vont former le faisceau dorsal de SCHUTZ dont les fibres peuvent être suivies jusque dans la moelle dorsale, les autres étudiées par ROUSSY, par MAGOUN et RANSON, seraient bien plus importantes : elles naissent de l'aire latérale hypothalamique, traversent le tronc cérébral et vont cheminer dans la partie latérale de la substance réticulaire de la moelle ; par leur intermédiaire, par l'intermédiaire de l'innervation végétative de divers organes, l'hypothalamus est capable d'exercer une influence périphérique sans participation hypophysaire (BUGE,31) .

C'est ce que semblent confirmer les travaux de BAUER qui, dans 43 cas de syndromes hypothalamiques cliniques lésionnels, trouve à la vérification 33 hypophyses intactes sur 35 examinées. Il en conclut que des altérations fonctionnelles sexuelles, comme celles constatées dans ses observations, peuvent avoir une pathogénie purement hypothalamique.

Le problème est donc de savoir si l'hypothalamus, centre végétatif moyen, peut, par l'intermédiaire de son innervation sympathique, modifier l'état des récepteurs et, notamment en ce qui nous concerne, des récepteurs pileux.

COUJARD ne pense pas, quant à lui, qu'une lésion centrale puisse changer la réceptivité des organes sensibles.

Mais d'autres auteurs, KLOTZ et GILBERT-DREYFUS, l'admettent, tout au moins à titre d'hypothèse. Ainsi KLOTZ, à propos d'un cas de puberté précoce d'origine centrale, écrit : "l'atteinte du "système nerveux central a pu déterminer des troubles de réceptivité "périphérique en dehors de toute hypersecrétion de gonado-stimuline." et il ajoute qu'une telle éventualité est possible ; on sait la fréquence, chez les malades mentaux, des abaissements métaboliques sans hypersecrétion de thyroxine, des syndromes d'hirsutisme sans hypersecrétion d'androgènes.

Dans le cas rapporté par cet auteur, il s'agissait d'une puberté précoce au décours d'une méningite tuberculeuse ayant laissé des séquelles neurologiques. Le désordre hypothalamique, selon KLOTZ, a pu retentir sur le développement sexuel par un mécanisme purement nerveux se passant de l'intermédiaire de l'hypophyse et empruntant la voie médullaire pour exercer, au niveau des récepteurs périphériques, son rôle trophique.

GILBERT-DREYFUS (58) exprime à peu près la même opinion. Pour cet auteur, la survenue d'hirsutisme après des causes aussi variées qu'un traumatisme affectif, des incidents de la vie génitale, une brûlure, une intoxication, tend à montrer que le stimulus nécessaire au développement pileux peut être une incitation infundibulaire sans relai glandulaire, mais il reste à trouver le médiateur chimique qui provoque la réponse du récepteur.

Ce médiateur chimique, ne peut-on supposer qu'il est le résultat de l'anomalie de la fonction androgénique que nous avons déjà évoquée, sans préjuger d'ailleurs de sa nature ? Ce ne sont là qu'hypothèses. Il nous paraît tout de même important que l'hypothalamus puisse être à l'origine à la fois de l'anomalie de la fonction androgénique et des modifications de la réceptivité du follicule pileux ; bref, puisse expliquer, dans l'un et l'autre cas, la constitution du virilisme pilaire.

Or, nous avons vu que les troubles mentaux observés dans nos virilismes pilaires pouvaient être envisagés tantôt comme la cause, tantôt comme la conséquence d'un dérèglement hypothalamique. Ceci nous conduit tout naturellement à faire jouer à l'hypothalamus le rôle décisif dans nos virilismes avec troubles mentaux.

Il est enfin un dernier point sur lequel tous les auteurs ont insisté : c'est celui de la prédisposition à l'hirsutisme. Elle est indéniable, comme le montrent déjà les tendances ethniques et familiales au développement d'une hyperpilosité. Ces facteurs ne sont pas les seuls. CORNII parle d'intersexualité frusto, MARMNON (96) d'intersexualité chimique. PARHON invoque des facteurs d'ordre chromosomial. Pour FERRIMANN de multiples facteurs génétiques sont à l'origine de cette constitution.

On peut se demander quelle est l'incidence des facteurs psychologiques. Nous avons établi chez nos malades l'antériorité fréquente des troubles mentaux par rapport à l'hirsutisme. Nous avons même évoqué à leur propos un facteur constitutionnel de dérèglement émotif. Que ces troubles interviennent dans le déclenchement ou la majoration du virilisme pilaire, nous l'avons souligné à plusieurs reprises, mais on peut se demander également dans quelle mesure cette disposition mentale particulière ne s'intègre pas dans les facteurs constitutionnels favorables au développement de l'hirsutisme. On sait que les auteurs classiques, à la suite de MAGNAN, englobaient l'hirsutisme dans les stigmates de dégénérescence.

FERRIMANN, étudiant les facteurs constitutionnels du virilisme "essentiel", attire l'attention sur la structure particulière de leur personnalité. DECOURT parle d'anomalies instinctives. Peut-on alors grouper sous une même rubrique ces divers facteurs constitutionnels ? Il serait alors possible d'évoquer un dérèglement fonctionnel diencéphalique inscrit dans la constitution psychobiologique de ces sujets et à transmission héréditaire. Cette hypothèse a été formulée pour les troubles mentaux (DELAY). Peut-elle l'être également pour un trouble endocrinien précis tel qu'un virilisme pilaire ? un même dérèglement central présidant alors constitutionnellement à l'éclosion des deux sortes de désordres, psychiques et endocriniens, ceux-ci se manifestant très tôt, ceux-là n'apparaissant qu'aux époques de bouleversement endocrinien et notamment à la puberté, les uns et les autres s'intriquant, se renforçant ou s'atténuant parallèlement.

ESSAI D'INTERPRETATION DES RESULTATS BIOLOGIQUES

Si nous voulons résumer les résultats biologiques de nos virilismes, nous pouvons dire qu'ils se caractérisent :

1.- Par une élévation modérée des 17 céto-stéroïdes totaux, mais avec des variations très importantes puisque les chiffres s'échelonnent entre 5,6 et 30,5.

. le chiffre moyen établi sur les 27 cas est de 16,5 mg. par 24 h.

2.- Un taux élevé de D.H.A., tant en valeur absolue qu'en pourcentage puisque nous trouvons pour nos 21 malades explorées un taux moyen de 5,4 mg. avec des chiffres variant de 1,7 à 19,8 (chiffres extrêmes).

. et un pourcentage moyen de 33 % avec des variations de 14 à 65 %

3.- Un taux des 17 hydroxycorticoïdes normal avec un chiffre moyen de 4,3 mg. et des variations de 2 à 9 mg.

La réactivité à l'A.C.T.H. :

- est sensiblement normale tant pour le chiffre des 17 céto-stéroïdes que pour celui des 17 hydroxycorticoïdes ;
- elle semble forte en ce qui concerne la D.H.A. où le pourcentage moyen passe de 28 % à 32 %.

Les autres épreuves : gonadotrophine chorionique, épreuve de freination cortisonique ont été trop peu nombreuses pour être interprétées ; dans les cas où elles ont été faites, elles n'ont rien donné de très particulier.

Les résultats que nous rapportons ici sont assez conformes à ceux publiés par JAYLE, MALASSIS et PINAUD dans leur étude sur l'excrétion de la D.H.A. avant et après administration d'A.C.T.H. en pathologie surrénalienne.

- sur 180 femmes hirsutes, ces auteurs trouvent, en effet, 100 sujets ayant une excrétion des 17 céto-stéroïdes supérieure à 13,5 mg., chiffre qu'ils considèrent comme limite supérieure à la normale.

Pour notre part, 18 de nos malades sur 27 ont un chiffre supérieur à 13,5 mg.

Cette élévation du taux des 17 céto-stéroïdes n'est pas la même pour chacun de nos sous-groupes de virilismes.

a.- La plus forte élévation se retrouve dans les virilismes observés chez nos 5 malades internées en service fermé. Les chiffres varient, en effet, de 13,6 mg. à 30,5 mg. avec un taux moyen de 20,1 mg.

b.- Puis vient le sous-groupe des virilismes de Broussais où les chiffres s'échelonnent entre 7,7 mg. et 29,8 mg. avec un taux moyen de 16,4 mg.

c.- enfin, le groupe des virilismes du service libre femmes avec un taux moyen de 11,3 mg.

L'élévation du taux des 17 céto-stéroïdes avec, d'ailleurs, des chiffres très variables, nous paraît une constatation trop banale pour que nous y revenions. Par contre, il nous paraît intéressant de constater que ce sont les virilismes présentant les troubles psychiques les plus sévères qui ont le taux le plus élevé de 17 céto-stéroïdes.

L'élévation du taux de la D.H.A. nous paraît constituer le fait le plus marquant de nos résultats.

- 19 malades sur les 21 à qui nous avons fait ce dosage ont un chiffre de D.H.A. $> 2,2$, chiffre considéré par JAYLE et MALASSIS comme limite supérieure à la normale,
- aucune de nos 21 malades n'a un pourcentage de D.H.A. < 14 %, limite supérieure de la normale.

JAYLE et MALASSIS (72= trouvent également un taux de D.H.A. élevé tant en valeur absolue qu'en pourcentage chez leurs femmes hirsutes. Toutefois, ils ne trouvent que dans 29 % des cas seulement un taux de D.H.A. supérieur à 2,2.

Nous ne pouvons que souscrire aux conclusions de ces auteurs quand ils écrivent que le pourcentage de D.H.A. s'élève d'autant plus fortement que le taux des 17 céto-stéroïdes est plus élevé. C'est en effet chez nos malades ayant le taux de 17 céto-stéroïdes le plus haut que nous avons trouvé les plus forts pourcentages de D.H.A.

Nous avons constaté de même dans les 6 cas où la D.H.A. a pu être dosée avant et après A.C.T.H. en perfusion intra-veineuse, une augmentation, légère certes, mais indéniable du pourcentage de D.H.A. qui passe de 28 à 32 % , alors que normalement il ne subit pas de changement.

Faut-il en tirer, avec ces auteurs, une preuve de l'origine surrénalienne du virilisme puisque la D.H.A. urinaire est exclusivement d'origine surrénalienne, le trait le plus significatif du virilisme acquis de la cortico-surrénale étant l'augmentation relative de la D.H.A. par rapport aux 17 céto-stéroïdes totaux avant et surtout après forte stimulation par l'A.C.T.H.

Pour ces auteurs, l'augmentation de la D.H.A. en valeur absolue et en pourcentage avant et après stimulation de la cortico-surrénale, révèle une anomalie de la fonction androgène (dans le sens d'une hyperactivité) qui pourrait être en rapport, tout au moins dans les virilismes acquis, avec une lésion biochimique locale de la cortico-surrénale.

Plusieurs points méritent d'être relevés dans les résultats de nos observations :

- Tout d'abord, le fait déjà signalé que 19 de nos malades sur 21 à qui nous avons fait des dosages, ont un taux de D.H.A. supérieur à 2,2 mg. Dans son groupe d'hirsutes, JAYLE ne relève que 29 % des cas qui aient un taux de D.H.A. supérieur à ce chiffre.

- Le fait également que les plus forts pourcentages de D.H.A. sont observés chez nos malades de Sainte-Anne.

Ce groupe se divise en effet en 5 malades internées et 4 malades hospitalisées en service libre ayant donc des troubles mentaux moins sévères. Alors que le taux moyen des 17 céto-stéroïdes varie de 20,1 mg. à 11,3 mg. du premier au deuxième groupe, le pourcentage de D.H.A. reste identique pour les 2 catégories de malades : il est de 39 % , le pourcentage moyen des virilismes de Broussais n'est que de 28 %.

3.- Mais la constatation la plus intéressante semble avoir été fournie par les résultats biologiques constatés chez les malades mentales non viriles du service libre femmes de la Clinique des maladies mentales.

Nous avons relevé, en effet, un taux moyen de D.H.A. de l'ordre de 3 mg. avec des chiffres extrêmes de 1,4 mg. à 6 mg.5

14 malades sur 23 ont un chiffre de D.H.A. > 2,2 mg. limite supérieure physiologique.

Quant au pourcentage, il est de 30 % en moyenne, c'est-à-dire légèrement supérieur au pourcentage moyen des malades viriles de Broussais, aucune de ces malades mentales non viriles n'a un pourcentage de D.H.A. < 16 %.

Par ailleurs, le taux global moyen des 17 céto-stéroïdes (11 mg.) n'est que peu augmenté.

Le chiffre des 17 hydroxycorticoïdes (3 mg.) est normal.

On en conclut qu'il existe, chez ces malades mentales non viriles, une anomalie, tout au moins biologique, de la fonction androgénique, très semblable à celle rencontrée dans les virilismes pilaires avec troubles mentaux.

4.- La même constatation peut être tirée des résultats biologiques observés dans le dernier groupe : celui des obésités sans virilisme pilaire, mais avec troubles mentaux ; là encore, nous trouvons une forte élévation de la D.H.A., tant en valeur absolue (chiffre moyen : 4,3 mg.) qu'en % (chiffre moyen 36 %), le chiffre le plus bas étant de 22 %.

- les 17 céto-stéroïdes totaux, le taux moyen des 17 hydroxycorticoïdes sont très analogues à ce que nous trouvons dans les virilismes pilaires avec troubles mentaux, ce qui semble indiquer un même trouble à l'origine des deux syndromes.

De cet ensemble de faits semble se dégager la notion que l'augmentation de la D.H.A. en valeur absolue et en pourcentage par rapport aux 17 céto-stéroïdes totaux n'est pas le fait uniquement des virilismes, JAYLE et MALASSIS (72) qui l'ont observée également chez les femmes obèses (9 cas sur 15) en déduisent que dans l'obésité l'hyperactivité de la fonction androgénique de la cortico-surrénale est fréquente et de même nature que celle décrite dans les virilismes. Faut-il en déduire qu'un trouble semblable de la fonction androgénique existe chez les malades mentaux ? On expliquerait peut-être ainsi la fréquence des virilismes pilaires observés chez ces malades ; dans ces cas, il est difficile d'admettre, comme le font JAYLE et MALASSIS pour leurs virilismes acquis, un facteur seulement cortico-surrénalien à type de lésion biochimique locale. Mais on peut penser qu'un dérèglement d'origine centrale donne lieu à la fois aux troubles psychiques et au trouble de la fonction androgénique responsable de l'hirsutisme . La même explication pourrait, d'ailleurs, s'appliquer aux obésités sans virilisme (mais avec troubles mentaux) où la même anomalie de la fonction androgénique est retrouvée. On sait que beaucoup d'auteurs font de l'obésité un trouble d'origine hypothalamique. Ainsi, l'anomalie de la fonction androgénique constituerait, dans ces virilismes d'origine centrale, au même titre que l'obésité et que les troubles mentaux, un signe de dérèglement hypothalamique. Il s'agirait, en somme, d'un dysfonctionnement cortico-surrénélien d'origine hypothalamique, portant électivement sur la fonction androgénique. Rien n'empêche d'ailleurs de penser que ce trouble puisse être constitutionnel ou, tout au moins, majoré par les perturbations centrales. Il existerait ainsi à l'état latent chez nos malades mentaux ; sa traduction clinique, c'est-à-dire le virilisme pilaire pouvant n'apparaître que secondairement à la faveur de circonstances déclenchantes : bouleversements pubertaires, modifications de sensibilité des récepteurs dont nous avons vu qu'ils peuvent être également sous la dépendance directe de l'hypothalamus.

D'ailleurs, JAYLE et MALASSIS n'admettent-ils pas que "cette anomalie n'apparaît souvent qu'après administration d'A.C.T.H." ?

ESSAI D'INDIVIDUALISATION D'UN VIRILISME D'ORIGINE CENTRALE

Ainsi pourrait se trouver individualisé un virilisme d'origine centrale mais non lésionnel.

a.- Survenant chez des sujets souvent prédisposés constitutionnellement par un ensemble de facteurs ethniques, familiaux, génétiques auxquels il faut peut-être adjoindre une fragilité hypothalamique.

b.- S'extériorisant le plus souvent lors de la puberté, c'est-à-dire au moment où l'hypothalamus entre en jeu et où l'équilibre endocrinien est le plus instable.

c.- et se traduisant par :

1.- DES TROUBLES MENTAUX :

qui, bien souvent, préexistent tout au moins dans la structure de la personnalité du sujet. Ces troubles vont s'extérioriser, se majorer, se développer parallèlement aux troubles endocriniens qui, à leur tour, retentissent sur ces derniers.

Ces troubles essentiellement à type de dysthymie ou bien sont la traduction mentale du dérèglement diencéphalique, ou bien reflètant le retentissement hypothalamique d'affections psychiatriques caractérisées.

Ce sont : de l'instabilité de l'humeur, des tendances anxieuses et dépressives, des troubles du comportement, une sensation de tension intérieure, ... de l'asthénie, ... des cénesthésies diverses.

2.- LES TROUBLES ENDOCRINIENS :

sont représentés par le virilisme pileire dont on peut observer tous les degrés. Il s'accompagne ou non d'autres signes de virilisation. Fréquemment, coexistent une obésité, des perturbations menstruelles ou d'autres troubles évoquant un dérèglement hypothalamo-hypophysaire. Ces troubles endocriniens se développent parallèlement aux troubles psychiques, se déclenchant souvent à l'occasion de traumatismes affectifs.

d.- Le stigmate biologique est un trouble de la fonction androgénique cortico-surrénalien.

. représenté essentiellement par une augmentation en valeur absolue et en pourcentage de la D.H.A. et une réactivité anormale de celle-ci à l'A.C.T.H., le taux des 17 céto-stéroïdes étant, en règle, élevé, mais pouvant rester dans les limites de la normale.

Cette anomalie de la fonction androgénique reste isolée, la fonction cortisonique étant intacte.

Si l'expression est cortico-surrénalienne, l'origine en est centrale, c'est-à-dire en rapport avec le dérèglement hypothalamique. Quant à la formation du virilisme pilaire proprement dit, on peut supposer qu'elle est la conséquence de l'action directe de la D.H.A. stéroïde androgène sur le follicule pileux. On peut penser aussi qu'elle résulte d'une modification de la sensibilité du récepteur pileux dont nous avons vu qu'elle pouvait être sous la dépendance du diencéphale, ce qui expliquerait l'apparition retardée ou à des dates variables de l'hirsutisme.

On peut ainsi distinguer deux virilismes d'origine centrale :

- un virilisme central par lésion anatomique, processus tumoral, encéphalite, méningite... Ce sont les plus rares.
- un virilisme central fonctionnel par dérèglement constitutionnel ou acquis, hypothalamo-hypophysaire et caractérisé avant tout par l'association désordres mentaux-virilisme pilaire, trouble de la fonction androgénique.

Ceci ne veut pas dire que tous les troubles mentaux rencontrés au cours des virilismes pilaires rentrent dans ce cadre.

Nous avons d'ailleurs bien précisé qu'il s'agissait des virilismes pilaires dits "essentiels".

1.- Il est bien certain que des troubles mentaux peuvent s'observer dans des virilismes pilaires d'origine ovarienne ou surrénalienne, comme dans le syndrome adréno-génital par exemple ;

- d'une part : de tels virilismes peuvent survenir chez des malades mentales avec la même fréquence que pour toute autre catégorie de malades ;

- d'autre part : le déséquilibre hormonal que l'on trouve dans ces cas peut retentir sur le comportement psychique de ces sujets sans qu'il soit nécessaire de faire intervenir l'hypothalamus (schéma de REISS).

2.- Pour se limiter aux cas des virilismes dits "essentiels" :

a.- Il est bien certain qu'une anomalie aussi fâcheuse pour l'esthétique féminine peut avoir un retentissement affectif important et influer sur le comportement de ces malades. Nous pensons cependant qu'il faut être très prudent dans l'interprétation des troubles mentaux car on peut toujours se demander dans ces cas :

- s'il n'existe pas, d'une part, une prédisposition chez ces sujets ;
- et, d'autre part, si un tel retentissement affectif ne fait pas intervenir une perturbation fonctionnelle centrale.

b.- Enfin, de nombreux virilismes pilaires dits "essentiels" s'accompagnent d'un psychisme sensiblement normal. Nous avons vu les différentes interprétations que les auteurs donnent de ce trouble, la plupart se ramenant à un hypercorticisme fonctionnel cortico-surrénélien. Il est alors fort probable que l'anomalie de la fonction androgénique que nous avons caractérisée comme trouble d'origine hypothalamo-hypophysaire est, ici, purement cortico-surrénélien : lésion biochimique locale (JAYLE, MALASSIS), dysfonctionnement constitutionnel dans le métabolisme stéroïdien ... anomalie constitutionnelle ou acquise de la sensibilité du récepteur pileux.

En tous cas, le diencéphale est hors de circuit et ces cas sont, à vrai dire, très fréquents.

Nous terminerons en relatant l'observation d'une de nos malades de Sainte-Anne qui illustre bien à notre avis cette notion de virilisme fonctionnel, d'origine centrale.

Madame B... est actuellement âgée de 29 ans. Elle a été adressée à la Clinique des Maladies mentales et de l'Encéphalo en Mai 1959 pour une psycho-névrose d'angoisse. Elle était dans un état d'anxiété majeure avec peur panique d'une mort immimente. On relevait, dès l'enfance, des tendances phobiques et anxieuses aggravées par la présence d'un père alcoolique et brutal. Les troubles s'étaient majorés considérablement vers l'âge de 18 ans, époque du décès de la mère. La malade était mariée depuis 5 ans, n'avait jamais eu de rapports sexuels.

Sur le plan endocrinien, on note un virilisme pilaire caractérisé. L'hyperpilosité intéresse le visage, la lèvre supérieure, le menton ; la malade se rase une à deux fois par semaine. Aux membres inférieurs, la face interne des cuisses est particulièrement velue. Les poils pubiens dessinent un losange à pointe ombilicale ; au niveau des seins, on note une pilosité péri-aréolaire.

Par ailleurs, la morphologie est franchement androïde, longiligne, à bassin étroit, le diamètre bi-huméral étant nettement supérieur au diamètre bi-trochantérien.

La peau est grasse avec comédons et de l'acné sur le visage et dans le dos.

Les seins sont petits et peu pigmentés.

Les organes génitaux externes sont normaux par ailleurs.

Les règles sont régulières mais rapprochées (toutes les 3 semaines) avec syndrome pré-menstruel.

Le virilisme pilaire s'est installé vers l'âge de 18 ans, après le décès de la mère de la malade.

On note, en outre, des troubles importants de la sudation avec moiteur des extrémités, une légère tuméfaction du corps thyroïde.

Le premier examen biologique que nous pratiquâmes chez cette malade (en pleine période aiguë d'angoisse) nous donna des chiffres impressionnants. Pour une diurèse de 1 000 cc, nous trouvâmes, en effet, :

- un chiffre de 17 céto-stéroïdes à 30,6 mg.
- une D.H.A. à 19,8 mg. soit un pourcentage de 65 %
- et des 17 OH à 4,9 mg.

Devant l'importance de ces chiffres, nous pensâmes à la possibilité d'un processus tumoral notamment surrénalien et la malade fut envoyée dans un service spécialisé où un rétro-pneumo-péritoine et une coelioscopie pratiqués s'avérèrent strictement normaux.

Mais la constatation la plus intéressante fut l'évolution parallèle des troubles psychiques et biologiques.

En effet, la malade fut soumise à un traitement par les neuroleptiques, Haloperidol d'abord, Chlorpromazine ensuite, à doses importantes.

L'amélioration des troubles mentaux fut lente, mais au bout de 6 mois, on pouvait constater la nette régression des phénomènes anxieux au point que l'on autorisait la sortie de la malade.

Or, les examens biologiques pratiqués à cette date montrent :

- un chiffre de 17 céto-stéroïdes à 9 mg.
- un taux de D.H.A. à 3,2, soit 32 %
- un chiffre de 17 OH à 3 mg.

À titre tout-à-fait accessoire :

- Prégnandiol à 2 mg.
- Prégnanétriol à 0,8 mg.
- F.S.H. $<$ à 5 U.S.

Un mois plus tard, alors que l'amélioration se maintient

- le taux des 17 céto-stéroïdes est à 5,7 mg.
- celui de la D.H.A. à 1,3 mg. (23 %)
- celui des 17 OH à 3 mg.

On a donc normalisé à peu près le stéroïdogramme sauf en ce qui concerne le taux élevé de D.H.A. qui bien qu'atténué en pourcentage reste tout de même très au-dessus des limites physiologiques, comme s'il constituait un stigmate biologique permanent.

Une autre constatation très intéressante peut également être déduite : c'est le taux remarquablement fixe des 17 OH qui, alors que les 17 céto-stéroïdes passent de 30 mg. à 5 mg., que la D.H.A. tombe de 19,8 mg. à 1,3 mg., ne subit des variations que de 4,9 mg. à 3 mg. seulement.

Il faut ajouter enfin que si l'amélioration portait sur les troubles mentaux et les chiffres du stéroïdogramme, par contre, et ceci peut s'appliquer à nombre de nos cas, nous n'avons jamais eu l'impression d'une régression clinique du virilisme pilaire, ce qui est conforme avec les constatations des divers auteurs qui ont utilisé, dans un but thérapeutique, tantôt les oestrogènes, tantôt le cortancyl ou la cortisone sans résultat appréciable sur le plan du virilisme.

DEDUCTIONS THERAPEUTIQUES

Ceci nous amène à envisager dans les virilismes pilaires avec troubles mentaux d'origine centrale, comme nous les avons individualisés, l'utilisation d'une thérapeutique neuro-psychiatrique et notamment des thymoanaleptiques type Imipramine.

Nous avons vu les succès que certains auteurs ont déjà constatés (3 cas de HRICAIRE déjà évoqués) (p. 85) chez qui l'amélioration spectaculaire des troubles mentaux par le thymoanaleptique s'accompagnait d'une réduction considérable des taux élevés des 17 céto-stéroïdes et de la D.H.A. sans d'ailleurs que le virilisme pilaire lui-même ne s'amende sur le plan clinique.

Les thymoanaleptiques semblent ainsi particulièrement indiqués dans le cas où les tendances dépressives paraissent au premier plan.

Mais, en fait, ce qui importe, c'est de traiter le trouble mental lui-même puisqu'aussi bien nous faisons jouer le rôle prépondérant au dérèglement hypothalamique. Nous avons vu, dans notre

cas l'influence heureuse des neuroleptiques majeurs : il s'agissait de troubles mentaux particulièrement sévères. Sur les troubles moins importants comme ceux que nous avons regroupés et signalés à diverses reprises, une thérapeutique neuro-sédative utilisant au besoin l'association de plusieurs drogues semble indiquée.

Nous pensons, en effet, qu'il importe avant tout de traiter le trouble mental en tant que tel, l'amélioration endocrinienne en résultera, ce qui est en conformité avec notre hypothèse d'une origine centrale hypothalamo-hypophysaire.

CONCLUSIONS

Dans le cadre des virilismes pilaires dits "essentiels", nous avons essayé d'individualiser un virilisme d'origine centrale, non lésionnel, par dérèglement fonctionnel hypothalamo-hypophysaire.

A cet effet nous avons étudié plusieurs séries de malades

A.- D'abord un groupe de 18 malades en provenance du service d'Endocrinologie de l'Hôpital Broussais ; toutes ces malades étaient venues consulter pour un virilisme pilaire qui s'avéra "essentiel".

17 d'entre elles présentaient des troubles mentaux que nous avons essayé de catégoriser.

B.- Puis un groupe de 9 malades mentales provenant de la Clinique des Maladies mentales et de l'Encéphale ; ces malades présentaient un virilisme pilaire très semblable cliniquement et biologiquement à celui du premier groupe.

C.- Un groupe de 27 malades mentales furent ensuite étudiées au fur et à mesure de leur admission dans le service libre de la Clinique des Maladies mentales et de l'Encéphale.

Sur 27 cas, 4 présentaient un virilisme pilaire qui s'avéra "essentiel".

6 présentaient des troubles endocriniens variés, mais qui tous pouvaient faire évoquer une origine hypothalamique.

Du point de vue biologique, nous retrouvâmes, dans le groupe des 23 malades mentales non atteintes de virilisme, la même anomalie de la fonction androgénique (à savoir l'élévation du taux de la D.H.A.) qui, pensions-nous, devait caractériser le virilisme pilaire "essentiel".

D.- Enfin, un dernier groupe fut constitué par 6 malades présentant une obésité sans virilisme pilaire mais avec des troubles mentaux divers.

Le tableau clinique et biologique a été trouvé très semblable à celui observé dans le virilisme pilaire avec troubles mentaux, ce qui laisse entrevoir un même trouble à l'origine, à savoir un dérèglement fonctionnel hypothalamo-hypophysaire.

Ce virilisme pilaire d'origine centrale, nous l'avons individualisé de la façon suivante :

1.- Il se manifeste le plus souvent après la puberté, c'est-à-dire à un moment où l'hypothalamus entre en jeu et où l'équilibre endocrinien est des plus instables ; mais parfois il peut apparaître plus tard, notamment après une grossesse.

2.- Il se traduit par une association de troubles mentaux et de troubles endocriniens :

a.- Les troubles mentaux :

Le plus souvent, ils sont antérieurs à l'apparition de l'hirsutisme, intégrés dans la structure de la personnalité du sujet. Ils vont s'extérioriser ou se développer parallèlement aux troubles endocriniens qui, à leur tour, majorent les troubles mentaux.

Ces troubles, essentiellement à type de dysthymie, ou bien représentent la traduction mentale du dérèglement hypothalamique, ou bien reflètent le retentissement hypothalamique de maladies mentales caractérisées.

Ce sont une instabilité de l'humeur, des tendances anxieuses et dépressives, une sensation de tension intérieure, une émotivité déréglée, de la fatigabilité, de petits troubles du comportement avec irritabilité, difficultés d'adaptation sociale et familiale, des cénesthésies diverses et tout un cortège somatique de manifestations "végétatives".

b.- Les troubles endocriniens :

Ils sont constitués par le virilisme pilaire dont on peut observer tous les degrés. Celui-ci s'accompagne ou non d'autres signes de virilisation ; fréquemment coexistent une obésité, des perturbations menstruelles ou d'autres troubles pouvant faire évoquer un dérèglement hypothalamique.

Ce virilisme pilaire se développe parallèlement aux troubles mentaux. Il est souvent déclenché, en tout cas majoré, à l'occasion de traumatismes affectifs ou d'épisodes critiques.

3.- Le stigmate biologique est un trouble de la fonction androgénique, cortico-surrénalien.

Il est représenté par une augmentation en valeur absolue et en pourcentage de la déhydroépiandrostérone, stéroïde androgène d'origine exclusivement surrénalienne et par une réactivité anormale à l'A.C.T.H. de sa secrétion ; le taux des 17 céto-stéroïdes est, en règle, élevé mais peut rester dans les limites de la normale.

Ce trouble de la fonction androgénique reste isolé, la secrétion des hormones métaboliques étant normale. Si le lieu de formation de ce trouble est cortico-surrénalien, l'origine nous a paru devoir être rattachée à une perturbation centrale hypothalamo-hypophysaire. En effet, la même anomalie biologique est retrouvée en dehors de tout virilisme pilaire, chez de nombreuses malades mentales d'une part, chez des malades obèses avec troubles mentaux de l'autre.

Quant à la constitution du virilisme pilaire proprement dit, on peut supposer qu'elle résulte de l'action directe de la D.H.A. ou de son excès, sur le follicule pileux. On peut penser également qu'elle résulte d'une modification de sensibilité du récepteur pileux, modification qui,comme nous l'avons vu, peut être sous la dépendance du diencéphale.

4.- Le dérèglement hypothalamo-hypophysaire peut être constitutionnel ou acquis; Il se traduit sur le plan mental essentiellement par des troubles thymiques, ceux-ci peuvent être isolés et au premier plan ou bien ils peuvent être englobés dans un tableau psychiatrique caractérisé.

Sur le plan endocrinien, il donne lieu à des troubles variés ; parmi ceux-ci, un trouble de la fonction androgènique élaboré au niveau,du cortex surrénalien. Celui-ci peut aboutir à la constitution d'un virilisme pilaire, mais aussi peut rester latent sur le plan clinique. Des circonstances particulières (traumatismes affectifs, déséquilibre endocrinien, modification de sensibilité des récepteurs pileux) sont probablement

nécessaires pour que le virilisme pilaire apparaisse.

5.- Le thérapeutique doit viser avant tout le trouble mental : Thymoanaleptiques si les tendances dépressives paraissent au premier plan, neuroleptiques majeurs dans les troubles graves psychotiques, thérapeutique neuro-sédative banale dans les troubles mineurs. Psychothérapie ou toute autre thérapeutique selon les indications psychiatriques habituelles.

L'amélioration endocrinienne en résulte ; elle se manifeste à l'échelon du trouble biologique qui tend à se normaliser, sauf peut-être le taux élevé de D.H.A. qui reste comme un stigmate biologique permanent du dérèglement central. Il est encore trop tôt pour dire si le virilisme pilaire suit cliniquement l'amélioration mentale ; les quelques observations rapportées ne semblent guère le confirmer. Il est vrai que les thérapeutiques endocriniennes qui ont été tentées dans ces cas (Oestrogènes, Cortancyl...) n'ont guère donné de résultats favorables.

VU & PERMIS D'IMPRIMER,

Le RECTEUR de l'ACADEMIE de PARIS :

J. S A R R A I L H

Le DOYEN de la FACULTE de MEDECINE de PARIS :

L. B I N E T

Le PRESIDENT de la THESE :

J. D E L A Y

BIBLIOGRAPHIE

1.- ABELY X., DELAVILLE J. et Coll.
Parallélisme des troubles psychiques et hormonaux dans un cas d'hypercorticisme surrénal
Ann. Méd. Psych. Oct. 56 114, p. 660 - 665

2.- ABELY X., DELAVILLE
Presse Méd. 26 Juin 1957, n° 51, p. 1201 - 1204

3. - ACHARD, THIERS
Le virilisme pileire et son association à l'insuffisance glycolytique
Bull. Acad. Méd. 86 - 51 1921.

4. - ADAMS, JENSEN, GOOD
Psychotic réactions occuring in two adolescents girls during treatments with A.C.T.H. and cortisone
Journ. Pédiatric 1956, 48/5, p. 667 - 678

5.- ALBEAUX-FERNET, ROBERT
L'hirsutisme
1 vol. Masson 1954

6.- ALBRIGHT, SMITH and FRASER.
Amer. J. of Med. Science 204, 625 1942.

7.- ALLEN C, BROSTER, VINES
Psychose paranoïde et virilisme cortico-génital guéris par surrénalectomie
Brit. Med. J. 17 Juin 1939 n° 4093, p. 1220 - 1224

8. - ALLEN, BROSTER
Un cas de psychose traité avec succès par adrénalectomie.
Brit. Méd. J. 19 Mai 1945, p. 696 - 697.

9. - APERT
Sur l'hirsutisme
Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hop. Paris 1925, 44, p.131-136

10.- APERT
Dystrophie en relation avec des lésions des capsules surrénales. Hirsutisme et Progeria
Bull. Soc. de Péd; de Paris 1910 20 Déc. p. 501
et Bull. Méd. 21 Déc. 1910 , p. 1161.

11.- ARON-BRUNETIERE
Symposium sur les 17 céto-stétoïdes
Sem. Hop. Paris Path. Biol. 1959. n° 17-18

12.- AUDIT
Quelques considérations sur l'hypertrichose féminine
Presse Méd. 60 - 26 1952 p. 554-555

13.- AUDIT, BOUSSEMART E.
L'hypertrichose à la lumière de la chromatographie
Presse Méd. 31 Juil. 1954, 62, n° 53, p. 1112-1113.

14.- BALTAS
Les troubles du système pileux chez la femme
Thèse Paris 1952, Mars n° 169.

15.- BATT, KAY, REISS and SANDS
The Endocrine concomittants of schizophrenia
Journ. of ment. Sciences 1957, 103, 430. p. 240-256.

16.- BEAULIEU
Les hyperocorticismes surrénaliens
1 vol. Masson 1958.

17.- BELOT
Etude pathogénique et thérapeutique du syndrome de virilisme de la femme pubère
Thèse Med. Paris 1937.

18.- BIASCHI L. et MARAGNANI U.
Electro-choc et hypertrichose
Minerva Med. 28 Juil. 1953, 44, n° 59-60, p. 262-263

20.- BISSEL, WILLIAMS
Hirsutism in females . A clinical study of its etiology course and treatment.
Ann. of Int. Med. 22, 773, 1945.

21.- BISSEL Gw.
Hirsutism
Ann. New York Acad. Sciences 53 742 1951.

22.- BLEULER M.
Endocrinologie and psychiatrie
Schweiz Neurol. Psych. 1953, 71, n° 1/2 - 360-371.

23.- BLEULER M.
Endocrinology and Psychiatry
Wien. Zschr. Nervenh 1957, 14, n° 1, p. 16-28.

24.- BLEULER M
Endocrinologie et schizophrénie
Actas (luso= espân neurol. Psiquiatr. Nov. 1956, 15 n° 4, p. 281-291.

25.- BLEULER M.
La signification psychiatrique des hormones stéroïdes
Med. Klin. 1956, 51/24 p. 1013-1017.

26.- BLISS, MIGEON
Adrenocortical function in schizophrenia
Am. J. of Psychiatr. 112 1955 p. 358.

27.- BLISS, CLAUDE J., MIGEON
Reaction of the adrenal cortex to emotionnal stress
Psychosomatic medecine 1956 - 18 p. 56-76

28.- BONNIN
Le virilisme pilaire
Gaz. Hebd. des Hôp. de Bordeaux n° 38, Sept. 1927.

29.- BOSIA G.
Rapports entre la schizophrénie et une forme grave de virilisme.
Schweiz Arch. Neurol. Psych. 1953, 71, n° 1-2, p. 409-411.

30.- BROSTER L.R.
L'hypertrichose, relation de 3 cas.
Brit. Med. J. 20 Mai 1950, n° 4663, p. 1171.

31.- BUGE
Désordres endocriniens et hypothalamus
Thèse Paris 1950, n° 798

32.- BULKLEY, JANEWAY
Journ. of Amer. Med. Associat. 1918.

33.- BUSH, MAHESH
Adrenocortical hyperfunction with sudden onset of hirsutism
J. of endocrinol. and Métab. 1959, 18.125

34.- CALLAWAY, WORTHAM
Hirsutisme essentiel
Ann. of Dermatol. Syphil. 60 - 4 1949, p. 528-542.

35.- CAPLESCO
Sur l'étiologie et la pathogénie de l'hypertrophie du système pileux.
Bull. Acad. de Méd. de Paris 1925.

36.- CETRANGOLO
2 cas d'hypertrichose dans la méningite tuberculeuse
Hosp. Tisiol XIII Juin 1953, p. 136.

37.- CHARPENTIER
A propos de l'hirsutisme chez la femme
Thèse Paris 1954.

38.- CHILDS B., GRUMBACH M.M., VANWYK J.J.
L'hyperplasie surrénalienne virilisante. Etude génétique et hormonale
J. of Clin. Invest. Fév. 1956, 35, n° 2, p. 213-222.

39.- CONSTANTIDINES, LOUKATOS (Athènes)
Résultat de la surrénalectomie partielle et de l'application de cortisone dans 1 cas de virilisme avec schizophrénie
Rev. Hosp. NS Aparecida 1955, 8/5, 6 p. 219-222

40.- CORNIL, LAVAL
Le virilisme pilaire de la femme pubère.
Paris Médical 2 Juil. 1938.

41.- DANFORTH Ch.
Studies on brain with special references to hypertrichosis
Arch. of Dermat. and Syphil. 1925, XII, 380 ou JAMA 1925, p. 152.

42.- DANFORTH Ch.
Physiology of human hair.
Physiol. Rev. 1939, XIX 99

43.- DECOURT, MICHARD
Aspects cliniques et biologiques du virilisme chez la femme
N° spécial Vie médicale Paris Mai 1954, p. 12-16.

44.- DECOURT J., JAYLE M.F., CREPY O. et JUDAS C.
Exploration polystéroïdique de quelques endocrinopathies chez l'homme et de certains cas de virilisme chez la femme.
Ann. Endocr. 1952, 13, n° 4, p. 583-598.

45.- DELAY J.
La psycho-physiologie humaine
1 vol. P.U.F. 1945.

46.- DELAY J.
Les dérèglements de l'humeur
1 vol. P.U.F.

47.- DELAY J.
Méthodes biologiques en clinique pshychiatrique
1 vol. Masson 1950.

48.- EMART
Hypertrichosis in the Jusane
Lancet 1915, I p. 1133.

49.- FERRIMANN D., THOMAS P.K. et PURDIE A.W.
Le virilisme constitutionnel
Brit. Med. J. 14 Dec. 1957, n° 5068 , p. 1410-1412.

50.- FONO R.
Appearance of hypertrichosis during streptomycin treatment
Ann. Med. CL XXIV p. 389-392 1950.

51.- FRIEDMANN J.S., MACKLES A.
Développement de la virilisation au cours de la grossesse
J. of Clin/ endoc. Oct. 1955, 15 , n° 10 p. 1281-1290.

52.- FRIEDGOOD
La neuro-endocrinologie
1 vol. Saunders 2ème édition 1956

53.- FRUHLING, BOITELLE
Syndrome de Cushing avec crânio-pharyngiome, basophilie hypophysaire simple et hyperplasie cortico-surrénalienne
Ann. Endoc. 13,6. 1952. p. 916-923.

54.- FRY W.A.
La réactivité écorce surrénale - hypophyse chez les schizophrènes
Arch. neurol. Psych. Nov. 1953 - 70 n° 5 p. 598-610.

55.- GARRONE, SCHIFFERLI et VOLDET
Elimination urinaire des hormones stéroïdes des schizophrènes
Schweiz Med. Wirschr. 17-8-57 n° 33, p. 1065 -1069.

56.- GALLAGHER (cité par MAHAUX)
Harvey Lectures T 1956-57-58 52 p. 1-22

57.- GALLAIS
Le syndrome surréno-génital
Thèse Paris 1912

58.- GILBERT-DREYFUS, ZARA
Hirsutisme féminin et virilisme pilaire
Sem. Hop. Paris 27-32 30.4. 1951, p. 1398-1403

59.- GILBERT-DREYFUS
Les hypercorticismes chroniques de l'adulte
Sem. Hop. Paris 27 1951 p. 1375
et Presse médicale 61, 321 1953

60.- GILBERT-DREYFUS
Syndrome d'hyperandrogénie biologique avec hirsutisme obésité et troubles des règles. Effets de la Cortisone
Soc. Endocr. 22 Mai 1954.

61.- GILBERT-DREYFUS, SEBAOUN, ZARA
29 cas de virilisme pilaire pur post-pubertaire avec hyperandrogénie biologique.
Ann. d'Endocrin. T. 19, n° 4, 1958, p. 744.

62.- GREENE, PATERSON, PILE
Hypertrichose avec troubles mentaux. Effets de la surrénalectomie.
Brit. Med. J. 4 402, 19.3.1945 p. 698-699.

63.- HEMPHILL R.E.
Le traitement des troubles endocriniens en psychiatrie
Brit. Med. J. 26 Févr. 1955, n° 4912 p. 501-504.

64.- HOAGLAND H.
Etude de la physiologie surrénale chez les hommes normaux et schizophréniques.
Arch. Neurol. Psych. 1953, 69, n° 4 , p. 470-485.

65.- HOAGLAND
Aspects biochimiques de la schizophrénie
J. of Nervous Ment. Diseases 1958, 126, n° 3, p. 211-220.

66.- HOUSSAY
Hormonas y crecimiento del pilo
Cienc e Invest. 1954 10/7.

67.- HUSSLEIN H. et SCHULLER E.
Virilisation et hirsutisme
Wien Clin. Wxshr. 7 Août 1959, 71, n° 32, p. 579-586.

68.- JAILER J.W.
Adrenal virilism Diagnostic, Considerations and treatment
JAMA 150 6 p. 575-579 1952.

69.- JAILER J.W.
Le virilisme.
Bull. New York Acad. Med. Mai 1953, 29, n° 5, p. 377-394

70.- JAILER, J.W., VAN DE WIELE R.L.
Excrétion des 17 céto-stéroïdes neutres dans l'hirsutisme idiopathique. Influence de la Cortisone.
Bruxelles Médical 20 Mars 1955, 35, n° 12, p. 571-578

71.- JAYLE, MALASSIS
Méthode de dosage de la déhydroepiandrostérone urinaire
Bullet. de Soc. Chimie Biol. n° 9-10 1958, p. 1349-1372

72.- JAYLE, MALASSIS et H. PINAUD
Excrétion de la déhydroépiandrostérone (D.H.A.) avant et après administration d'A.C.T.H. en pathologie surrénalienne.
Acta Endocrinologica 31 1er Mai 1959, p. 1-32

73.- JENNINGS
Hirsute virilism
Ann. of Surgery 102, p. 140-142. Juil. 1935.

74.- KAPPAS, PEARSON and
A study of idiopathic hirsutism. A transitionnel abnormality
J. of Clinic. Endocr. 16 517 1956.

75.- KINSELL et LISSER
Tumeur cortico-surrénalienne donnant lieu à de l'hirsutisme comme seul signe de virilisation
J. of Clin. End. Janv. 1952, 12 N° 1 p. 50-54

76.- KLOTZ et AVRIL
Hypercosticisme surrénalien d'origine hypothalamique
Ann. Endocr. 14-3 1953, p. 293-302.

77.- KLOTZ
Le virilisme pilaire
Sem. Hop. de Paris 30 16 1954 p. 988-989

78.- KLOTZ
Les syndromes pseudo-hormonaux d'origine centrale
Ann. Endocr. 1956, p. 860-874

79.- KLOTZ
Symposium sur les 17 céto-stéroïdes
Sem. Hop. Paris Path. Biol. 7 1959, n° 17-18

80.- KOECHLIN
Le virilisme pilaire chez la femme
Thèse Paris 1920-1921.

81.- LAIGNEL-LAVASTINE
2 cas d'hirsutisme d'Apert avec virilisme et psychopathie
Bull. Soc. Med. des Hop. de Paris 5.11.1920 p. 1303.

82.- LAIGNEL-LAVASTINE
Les femmes à barbe.
Aesculape 1925, p. 69-73.

84.- LANGERON
Le virilisme pilaire. Ses causes.
La gynécologie Janv. 1934.

85.- LANGERON, VINCENT
L'hirsutisme chez la femme
Soc. Med. Lille 14.2.1951.

86.- LAUNOIS, PINARD et GALLAIS
Syndrome adipeux général avec hypertrichose, troubles nerveux et mentaux d'origine surrénale.
Gaz. des Hop. 1911, p. 649-654

87.- LAURENT
Contribution à l'étude de l'hirsutisme
Thèse Paris 1958.

88.- LEDERER, DEVIS
Syndrome hirsutisme, goître, hyperthyroïdie
Ann. Endocr. 11 1950 p. 433.

89.- LEDERER, DEVIS
Traitement du syndrome hirsurisme-goître-hyperthyroïdie par la Cortisone
Ann. Endocr. 13.3.1956 p. 441-455

90.- LEDOUBLE, HOUSSAY
Les Velus
1 vol. Vigot 1912

91.- LESNE, DREYFUS-SEE
Hirsutisme consécutif aux oreillons
Bull. Soc. de péd. de Paris Mars 1950, p. 28-94

92.- LINGJAERDE O.
Fonction cortico-surrénalienne chez les aliénés
Acta Psych. Neurol. Scand. Suppl. 80, p. 202-216

93.- LINQUETTE, GRAUX et coll.
Expression schizophrénique de l'hypercorticisme non thérapeutique. Guérison de 2 malades par la surrénalectomie bilatérale subtotale.
Ann. Médico-Psych. Oct. 1958, 116, n° 3, p. 603.

94.- LYTT, GARDNER and MIGEON
Le D.H.A. urinaire dans l'hypercorticisme. Influence de la cortisone, de l'hydrocortisone et de l'A.C.T.H.
The J. of Endocr. V 12 ,1117 1952.

95.- MAHAUX, FLAMAND
Epréuve d'inhibition cortico-surrénalienne par la cortisone dans l'hyperandrogénie féminine post-pubertaire
Etude des 17 céto-stéroïdes et des corps réducteurs totaux
Ann. D'Endocrin. 1958, p. 768, T. 19 n° 4

96.- MARAÑON
Influence sexuelle des glandes endocrines
Revue française d'endocrinologie p. 1-23, 1930.

97.- MARAÑON
Maladies congénitales et maladies des glandes endocrines
Brux. Méd. 395, 1950.

98.- MARKS, DANIEL, WEISS
Adrenocortical response to Insulin Coma
J. of Clin. Endocr. p. 235 1958.

99.- MARZI, THEODORI
Etude de la personnalité dans différents syndromes endocriniens
Rass. Neurol. Veg. 1955 (11-2)

100.- MITTELMAN A., ROMANOFF L.P., PINCUS G. et HOAGLAND H.
Excrétion de stéroïdes neutres par les hommes normaux et les schizophréniques
J. Clin. Endocr. Juil. 1952, 12, n° 7, p. 831-840.

101.- METTER A., HENRY R., LIMBROSO P.
Sur certaines formes inédites de l'hyperandrogénie féminine
Rev. Franç. Et. Clin. Biol. Mars 1956, 1 n° 3, p. 323-334

102.- OLSON W.E., HIGGINGS G.A.
Dépression mentale associée à un hyperadréno-corticisme
Am. J. Psychiatr. Mai 1958, 114, n° 11.

103.- O'MALLEY MARY
Certain pluriglandular anomalous functions associated with psychopathic sexual interest
J. of Nervous and ment. diseases Juil. 1918, p. 1-35.

104.- ORLOVSKAIA D.D.
Functionnal reserves of the adrenal cortex in schizophrenic patients
Z. Nevropat. Psikhiat. MOSC. 1957, 57/5 p. 556-564

105.- PARHON, BALIFF et CARAMAN
Etude anatomo-clinique sur un cas de virilisme pileire
Rev. Franç. d'endocr. Paris 1925 p. 172-185.

106.- PELOSIO C.
A propos des hypertrichoses
Policlino 30 Oct. 55 62 n° 40, p. 1389, 1337.

107.- PERIN M.
Contribution à l'étude des obésités
Thèse Paris 1954.

108.- PERSKY H.
Fonction cortico-surrénalienne chez les anxieux
Arch. Neurol. Psych. 78 7 p. 95-100 Juil. 57

109.- PHILIPP et STANGE
Production de substances androgènes dans la dysgénésie gonadique de la femme
Ann. d'endocr. 1958, p. 792-802

110.- PINCUS et Coll.
Cité dans Symposium sur les 17 céto-stéroïdes
Sem. Hop. Paris Path. Biol. 1959 T 17-18

111.- PITIS, STANESCU
Sur quelques formes de pilosité anormale de l'enfant
Ann. d'endocr. T 19 n° 2, 1958, p. 248-264.

112.- PLATE
L'hirsutisme chez la femme
Ann. d'Endocr. T. 19, n° 4, 1958, p. 804-808

113.- PRUNTY F.T.G. , BROOKS
Développement de l'hirsutisme après la puberté
Brit. Med. J. 2.1958, p. 1554
Ann. d'Endocr. Juil-Août 1958, p. 820-823

114.- PRUNTY cité par MAHAUX
Brit. Med. J. 2 1956, p. 615-622 p. 672-686

115.- RAMON-CALMETTES C.
Contribution à l'étude du virilisme chez la femme, à propos de 27 cas. Données cliniques; biologiques et anatomo-pathologiques.
Thèse Paris 1955, n° 783

116.- RAMON L.D.
Virilisme pilaire
Presse Méd. n° 50, 22.6. 1929, p. 821.

117.- REIFENSTEIN
Le 17 hydroxyprogestérone et le virilisme du syndrome adréno-génital associé avec l'hyperplasie congénitale des surrénales.
The J. of Clin. Endocr. 1262 . 1956.

118.- REISS
Le psycho-endocrinologie
J. of mental science Juil. 55, 101 n° 424, p. 683-695

119.- REMOUCHAMPS L. et GHIJSBRECHT S.
Considérations sur le syndrome de virilisation d'origine ovarienne.
Ann. d'Endocr. 1954, 15 n° 3, p. 229-233

120.- ROCCA OZ
Obésité et hypertrichose
Sem. Med. (Buenos-Aires) 1956, 108/26 p. 864 - 865

121.- SCHACHTER M.
Le virilisme pilaire; etude de pathologie constitutionnelle et endocrinienne
Le Monde Médical 1939, n° 941, p. 753-760.

122.- SCHWARTZ
Hirsutisme
Psychiatr. Qusterly Avr. 1942 16 p. 281.

123.- SEGALOFF A., GORDON D. et HORWITT B.N.
Diagnostic différentiel du virilisme
J. Clin. Endocr. Janv. 1955, : 15 n° 1 p. 142-147

124.- SEGUY
Causes du virilisme
Bull. Soc. de sexologie Juil. 1935, 2 p. 395-399.

125.- SENDRAIL M. et GLEIZES L.
L'hypercorticisme androgène chez la femme et son traitement
Gaz. Hop. 30 Juin 1953, 126, n° 18, p. 316-318.

126.- SENDRAIL M. et GLEIZES
Recherches sur l'excrétion stéroïde urinaire dans les hypertrichoses isolées de la femme adulte.
Sem. Hop. Paris 12 Déc. 1958.

127.- SIMONNET , ROBEY
Les Androgènes
1 vol. Masson 1941.

128.- SMITH, SIMON et LINGUES
L'excrétion des corticoïdes chez les malades mentaux
J. of nervous et ment. diseases, Oct. 56 124 n° 4, p.381-387

129.- SOFER L.S.
Maladies des glandes endocrines
1 vol. Ed. Philadelphie 1951.

130.- SOULIE, DE VERICOURT
Syndrome acromégalique avec hirsutisme
Bull. Mém. Soc. Méd. Hop. Paris 14 -18 Avr. 1938, p.638-642

131.- TARNOW
Hirsutisme transitoire après contusion cérébrale
Nervenarzt 1957, 28/1 p. 327-329

132.- TEANI
La Dehydroepiandrostérone dans les maladies mentales
Min. Med. (Torino) 1956, 47 49

133.- TONORUG, TANASESCU (Bucarest)
Stud. Circet endocr. 1958, p. 359-366

134.- VAGUE, ANDRAC
Bilan chimique et hormonal dans l'acné sébacée féminine
Ann. Endocr. Paris 1955, 16/4.

135.- VAN DER WIELE, JAILER , JAY
Essai de classification des types d'hirsutisme chez des femmes par l'analyse chromatographique des 17 céto-stéroïdes urinaires.
J. of Endocr. 14 776 1954.

136.- VARANGOT
Le syndrome de masculinisation de la femme adulte.
Revue Chirurgie p. 41, 1er Mai 1942.

137.- VENZNIER C.
Hypertrichose et cortico-surrénales
Med. Welt. 5 Août 1939, 13, n° 31, p. 1093-1094.

138.- WILKINS, CRIGLER, SILVERMANN
Etudes sur le traitement de l'hyperplasie surrénalienne congénitale
J. of Clin. Endocr. P. 277 1952.

139.- WILKINS
Traité des maladies endocriniennes de l'enfance et de l'adolescence.
1 vol. Springfield 1957.

140.- ZUBIANI
La déhydroépiandrostérone en psychiatrie
Min. Med. Juil. 53 p. 263.

141.- HUIS IN'T VELD L.G.
Symposium sur les 17 céto-stéroïdes neutres
Sem. Hop. Paris Path. Biologique T. 7 1959 n° 17-18

142.- LIPSETT M.B. and RITTER B.
Les céto-stéroïdes urinaires et le prégnanétriol dans l'hirsutisme
The J. of Clin. endocr. 2 Fév. 1960, p. 180-186.

143.- ARON-BRUNETIERE
L'hyperandrogénie féminine post-pubertaire fonctionnelle et relative

144.- SENDRAIL, GLEIZES
Données du fractionnement des stéroïdes urinaires de signification androgénique chez les femmes hypertrichosiques.
Ann. d'Endocr. 1958, T 19, n° 4, p. 824-828.

145.- VAGUE, PAYAN
Introduction physiologique et clinique à l'étude des hyperandrogénies féminines post-pubertaires.
Ann. d'Endocr. 1958, T 19, n° 4, p. 828-840.

146.- DINGENMASSE E., HUIS IN'T VELD
Méthode clinique pour la détermination chromatographique et colorimétrique des 17 céto-stéroïdes urinaires
J. of Clin. End. L2.1. L952 p. 68-85